

УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

ВСЕ ФАКУЛЬТЕТЫ

***ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
СИСТЕМЫ КРОВИ***

(учебное пособие)

Омск - 2005

УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

ВСЕ ФАКУЛЬТЕТЫ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

(учебное пособие)

Под редакцией профессора В.Т. Долгих

*«Рекомендуется Учебно-методическим объединением по
медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в
качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов»*

Омск - 2005

Учебное пособие служит кратким руководством по физиологии и патофизиологии системы крови. Оно содержит современные данные о качественных и количественных изменениях красной и белой крови, регенеративных и дегенеративно измененных клетках периферической крови. В пособии в соответствии с учебным планом и программой по патофизиологии рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза и клинико-гематологические изменения при анемиях и полицитемиях, лейкоцитозах и лейкопениях, агранулоцитозе, лейкемоидных реакциях и лейкозах. Приводятся сведения об особенностях системы крови у детей в различные возрастные периоды в норме и патологии. Учебное пособие подготовлено коллективом кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, имеющим большой опыт преподавания и научных разработок по патологии системы крови.

Книга предназначена для студентов и интернов. Она может быть полезной также для аспирантов, клинических ординаторов и врачей различных специальностей.

Рецензенты:

1. *В.В. Новицкий* – член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, зав. кафедрой патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета.

2. *Л.В. Кривохижина* – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии Челябинской государственной медицинской академии.

3. *С.И. Шилов* – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Красноярской государственной медицинской академии.

Актуальность задачи, которую авторы поставили перед собой - помочь в организации преподавания такого раздела патофизиологии, как патология системы крови, - несомненна. В рецензируемое учебное пособие вошло 9 лекций, отражающих программные материалы по базисной патофизиологии. Тематика лекций адаптирована для аудитории, которой она предназначена. В лекциях излагаются сжатые представления о схеме кроветворения, этиологии и механизмах возникновения анемий, лейкоцитозов, лейкопений, агранулоцитозов, лейкомоидных реакций и лейкозов. Акцентируется внимание на клинико-гематологических проявлениях, принципах диагностики и патогенетической коррекции различных нарушений со стороны системы крови.

Большой интерес представляет последняя лекция, посвященная особенностям патологии красной и белой крови у детей, в которой систематизированы последние данные, касающиеся патологии системы крови детского возраста.

В целом следует отметить, что учебное пособие, подготовленное коллективом кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии, отличается четкостью замысла, последовательностью исполнения и легкостью восприятия, поскольку этот коллектив уже имеет большой опыт подготовки учебных пособий подобного рода.

Содержание учебного пособия полностью соответствует требованиям программного материала, рекомендованного Проблемной учебно-методической комиссией при Всероссийском учебно-научно-методическом Центре по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России и комиссией по преподаванию Всероссийского научного медицинского общества патофизиологов. Доступность и лаконичность изложения, систематизация материала позволяют рекомендовать к изданию учебное пособие «Патофизиология системы крови» с грифом «Рекомендовано Учебно-методическим объединением Минобрнауки РФ в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов». Оно будет представлять несомненный интерес для интернов, ординаторов, аспирантов и врачей общей практики.

*Зав. кафедрой патофизиологии Сибирского
государственного медицинского университета
доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАМН,
заслуженный деятель науки РФ В. В. Новицкий*

Учебное пособие «Патофизиология системы крови», изданное под редакцией профессора В. Т. Долгих, написано в виде лекций, отражающих программный материал по базисной и клинической патофизиологии, рекомендованный Проблемной учебно-методической комиссией при Всероссийском учебно-научно-методическом Центре по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию МЗ РФ и комиссией по преподаванию Всероссийского научного медицинского общества патофизиологов.

Учебное пособие отличается четкостью и доступностью изложения, глубина проработки с учетом последних достижений в области патофизиологии и последовательность изложения материала, отражающего вопросы этиологии, патогенеза и гематологических проявлений основных патологических процессов, возникающих со стороны системы крови. Заслуживает внимания и одобрения лекции, содержащие сведения последних лет по вопросам этиологии и патогенеза анемий, лейкозов, лейкомоидных реакций и агранулоцитоза, а также особенности патологии системы крови у детей.

Систематизация знаний, последовательность и простота изложения позволяют рекомендовать издание учебного пособия «Патофизиология системы крови», подготовленного коллективом кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии, с грифом «Рекомендовано Учебно-методическим объединением Министерства образования РФ в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов». Оно будет представлять интерес для интернов, ординаторов, аспирантов и врачей.

*Зав. кафедрой патофизиологии
Челябинской государственной медицинской академии
доктор медицинских наук, профессор
Л. В. Кривохижина*

Разработанное коллективом авторов учебное пособие служит кратким руководством по основным вопросам патофизиологии крови. Содержит современные данные о качественных и количественных изменениях красной и белой крови, характере изменений клеток периферической крови. В соответствии с программой по патофизиологии пособие с современных научных позиций рассматривает вопросы этиологии, патогенеза и клинико-гематологические изменения при анемиях и полицитемиях, лейкоцитозах и лейкопениях, лейкомоидных реакциях и лейкозах. Очень ценно, что в пособии содержатся сведения об особенностях системы крови у детей в различные возрастные периоды в норме и патологии. Такая информация в систематизированном виде в учебной литературе встречается редко, а при подготовке педиатров является очень актуальной. Рекомендуемая литература, приведенная в пособии, в полной мере раскрывает современные представления о патофизиологии системы крови. Пособие подготовлено коллективом сотрудников кафедры патофизиологии ОГМА, имеющих большой опыт преподавания и научных исследований по патологии системы крови. Книга легко читается, материал изложен в логичной последовательности и очень доступно. Наряду с вышеизложенным, с нашей точки зрения было бы уместным и логичным включение в содержание пособия раздела о нарушениях системы гемостаза.

С учетом вышесказанного можно заключить, что представленное на рецензию пособие в целом соответствует требованиям, предъявляемым к учебным пособиям, глубоко и с современных научных позиций раскрывает ключевые вопросы патофизиологии системы крови, безусловно будет полезно при изучении патофизиологии на до- и последипломном этапе подготовки врача, и, следовательно, может быть рекомендовано к изданию под грифом УМО МЗ России.

*Зав. кафедрой патофизиологии
с курсом клинической патофизиологии
Красноярской государственной
медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор
СИ. Шилов*

СОВРЕМЕННАЯ СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ

Многокомпонентная морфо-функциональная система крови включает органы кроветворения (костный мозг), кроверазрушения (селезенка, печень) и периферическую кровь – биологическую жидкость (ткань), которая содержит форменные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и т.д.), заключенную в сосуды и циркулирующую в организме благодаря работе сердца и легких.

Важнейшей особенностью крови, как функциональной системы, является то обстоятельство, что она объединяет работу многих физиологических систем организма, выполняя транспортную, защитную функции, поддерживая кислотно-основное состояние, водно-электролитный баланс и т.д. Кроме того, система крови включает нервные и гуморальные регуляторные механизмы (в ней содержатся БАВ, гормоны, медиаторы и т.д.). Возникающая в системе крови патология нарушает гомеостаз организма в целом и являет собой совокупность нарушений, проявляющихся во всех составных компонентах этой системы.

Кроветворная ткань является динамичной, постоянно обновляющейся системой. В связи с этим вопросы кинетики гемопоэза являются ключевыми для понимания патогенеза заболеваний системы крови, их диагностики и лечения.

Все клетки, циркулирующие в периферической крови, имеют костномозговое происхождение и вовлечены в сложный процесс называемый гемопоэзом. В результате образуются различные типы клеток крови, каждая из которых обладает уникальными особенностями и определенной продолжительностью жизни. Такие функции, как транспорт газов, гемостаз, фагоцитоз и иммунная защита организма осуществляются клетками различных линий и дифференцировки.

В отличие от других тканей мезодермального происхождения, которые характеризуются резкой сменой клеточных популяций, клетки крови постоянно погибают и заменяются новыми. При этом эритроциты циркулируют в крови приблизительно 4 месяца, тромбоциты – около одной недели, а гранулоциты – менее 10 часов. Подсчитано, что каждый день теряется 1×10^{11} клеток крови, которые стареют, разрушаются и заменяются равным количеством новых. Чтобы удовлетворить эту постоянную потребность в новых клетках, гемопоэз не прерывается в течение всей жизни. Кроветворные ткани являются одними из наиболее митотически активных тканей. Подтверждение высокой частоты обновления клеток крови привело к созданию теории стволовых клеток, обеспечивающих развитие и

поддержание клеточного состава крови, или гемопоэз.

Одно из наиболее значительных достижений в изучении гемопоэза в последнем десятилетии связано с исследованием роли специфических гемопоэтических полипептидов в регуляции дифференцировки клеток крови. Наиболее хорошо изучены ростовые факторы, стимулирующие стволовые клетки и их производные. Однако, первостепенную важность для регуляции развития клеток крови имеет гемопоэтическое микроокружение. Микроокружение формируют клеточные и неклеточные элементы, непосредственно не участвующие в кроветворении, но образующие трехмерный структурный матрикс, где стволовые клетки и их потомки *пролиферируют и дифференцируются* до перемещения в кровяной поток. В костном мозге существуют области так называемого гемопоэтического индуктивного микроокружения, которые обеспечивают продукцию эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Их формируют стромальные клетки (ретикулярные и барьерные), а также внутрикостные и лимфоидные клетки, остеобласты, остеокласты, макрофаги и их растворимые ростовые факторы (цитокины). Они создают “почву” для прорастания “семян” гемопоэтических стволовых клеток и их потомства.

Для нарушения гемопоэза имеется достаточно много уязвимых точек. Нарушение гемопоэза может быть обусловлено многими причинами, в том числе физическими, химическими, инфекционными, воспалительными или иммунологическими.

Подобно другим клеткам живого организма, клетки крови могут находиться в одной из 3 фаз жизненного цикла: фазе деления, фазе временного обратимого покоя, фазе необратимого покоя, т.е. конечной дифференцировки. Делятся клетки крови митотическим путем, в результате чего происходит равномерное распределение генетического материала, и образуются две дочерние клетки, идентичные материнской. Созревание клеток, т.е. синтез белков, обладающих рецепторной или ферментной активностью и определяющих уровень дифференцировки, происходит между митозами. При этом замедляется синтез ДНК вплоть до его прекращения, что делает клетку неспособной к делению. Из этого следует, что только молодые малодифференцированные клетки способны к делению и составляют пролиферирующий пул костного мозга.

Начало клеткам крови всех типов дает стволовая клетка. Популяция стволовых клеток малочисленна, их морфологические особенности не идентифицированы. Существование стволовых клеток доказано в функциональных исследованиях, показавших способность одиночных клеток генерировать несколько ростков кроветворения. Точное их количество неизвестно. Предполагают, что стволовые клетки у человека

встречаются с частотой одна клетка на 10^6 ядросодержащих костномозговых клеток (Ф.Дж. Шиффман, 2000). Для продукции огромного числа гемопоэтических клеток необходимо, чтобы костный мозг обладал клетками, которые могут генерировать зрелые клетки непрерывно в больших количествах. Способность к самообновлению является ключевой в концепции стволовой клетки. В настоящее время имеются две теории механизма самообновления. Согласно первой, деление стволовой клетки асимметрично: из двух произведенных стволовых клеток одна – недифференцированная, другая – дифференцированная, предназначенная продуцировать зрелые клетки крови.

В соответствии со второй теорией, стволовая клетка при каждом делении производит или две новые стволовые клетки, или две более зрелые клетки, при этом пул клеток поддерживается равновесием между числом делений, увеличивающих количество стволовых клеток, и делений, связанных с появлением более зрелых клеток. В момент, когда стволовая клетка оставляет самообновляющийся пул, чтобы пополнить дифференцирующийся пул, морфологически она по-прежнему выглядит, как примитивная бластная клетка и сохраняет способность производить клетки всех линий.

С каждым последующим делением дочерние клетки-предшественницы становятся все более ограниченными в их способности к продукции клеток крови разных линий. Более дифференцированные клетки-предшественницы производят меньшее количество клеточных линий с меньшим числом образующихся клеток. Эти концепции, подтвержденные результатами проводимых в течение нескольких десятилетий экспериментов *in vivo* и *in vitro*, легли в основу иерархической модели гемопоэза стволовых клеток, представленную *современной схемой кроветворения*.

Схема кроветворения построена таким образом, что в каждом горизонтальном ряду располагаются клетки различных видов, находящихся на одной стадии зрелости, а в вертикальном ряду – клетки одного вида, последовательно проходящие присущие им стадии созревания. В верхней части схемы находятся молодые родоначальные клетки, в нижней – зрелые элементы, между ними – промежуточные стадии созревания.

Многочисленные исследования по культивированию клеток крови показывают, что свойствами родоначальных стволовых кроветворных элементов обладает группа клеток, морфологически неотличимых от зрелых лимфоцитов. Группу клеток-предшественников гемопоэза по функциональным свойствам делят на 3 самостоятельных класса.

Клетки-предшественницы *I класса* обладают способностью к самоподдержанию без притока извне, а также обладают способностью к

пролиферации, дифференцировке и трансформации. Это полипотентные клетки (поли – много; потенция – возможная функция).

Клетки-предшественницы **II класса** относятся к полипотентным, но уже частично детерминированным, т.е. с ограниченной способностью к самоподдержанию, определившим свои дальнейшие превращения двумя возможностями: либо **лимфо-** либо **миелопоэза**.

В процессе дальнейшей дифференцировки образуются **унипотентные клетки III класса**, обладающие свойством дальнейшей трансформации только в определенный клеточный вид и неспособные к самоподдержанию. Этот класс клеток называют поэтинчувствительным (чувствительны к специфическим веществам лимфо-, лейко- эритропоэтинам). Клетки этих трёх классов морфологически нераспознаваемы, их изучают функционально.

Клетки **IV класса** – морфологически распознаваемые пролиферирующие элементы. К ним относятся “бластные” клетки-родоначальницы каждого специфического вида клеток крови (лимфобласты, монобласты, миелобласты, эритробласты, мегакариобласты) и пролиферирующие костномозговые элементы (промиелоциты, миелоциты, промоноциты, пролимфоциты, пронормоциты, базофильные и полихроматофильные нормоциты, промегакариоциты, мегакариоциты).

Клетки **V класса** - созревающие клетки, или дифференцированные клетки, потерявшие способность к делению, но не достигшие еще стадии функциональной зрелости. К ним относятся метамиелоциты, оксифильные нормоциты, ретикулоциты, палочкоядерные лейкоциты.

Клетки **VI класса** - это морфологически и функционально зрелые клеточные элементы, обычно присутствующие в периферической крови.

Общие закономерности, которые претерпевают клетки при созревании (дифференцировке):

1. Уменьшение клеток в размерах (например, если эритробласт имеет диаметр до 20 мкм, то эритроцит – 7 мкм);
2. Ядерно-цитоплазматическое соотношение постепенно изменяется в пользу цитоплазмы;
3. По мере созревания ядро: а) либо удаляется из клетки (например, у эритроцита); б) либо приобретает специфическую форму (у нейтрофила образуется 3-4 сегмента; у эозинофила – 2 сегмента в виде боксерских перчаток);
4. В цитоплазме: а) либо накапливается гемоглобин (гемоглобинизация эритроцитов); б) либо появляется специфическая зернистость (миелоидный росток).

Клетки крови, образуясь в костном мозге, имеют разную судьбу,

различную длительность жизни и различную кинетику. Благодаря четкой регуляции, основанной на принципах обратной связи, сохраняется постоянство количественного и качественного состава отдельных звеньев системы крови. Динамическое равновесие, характеризующее систему крови в целом, нарушается при действии различных патогенных факторов.

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ

1. Нарушения общего объема крови

Общее количество крови у взрослого человека колеблется в пределах от 6 до 8% массы тела, составляя в среднем 4-4,5 литра или 70 мл/кг массы тела. В нормальных условиях объем циркулирующей крови не превышает 3-3,5 литров, а общий объемом эритроцитов (показатель гематокрита) составляет 0,36-0,48 л/л. В условиях патологии возможно увеличение или уменьшение общего объема крови, что получило название гиперволемиа и гиповолемиа.

1. Гиперволемиа может быть простой, полицитемической и олигоцитемической.

Простая гиперволемиа характеризуется увеличением общего объема крови при нормальном показателе гематокрита. Она возникает после переливания относительно больших объемов крови, при повышенной физической нагрузке, увеличении температуры окружающей среды вследствие поступления в кровеносное русло депонированной крови и тканевой жидкости. Она может приводить к перегрузке сердца и развитию сердечной недостаточности.

Полицитемическая гиперволемиа характеризуется увеличением объема циркулирующей крови с преимущественным увеличением в ней количества эритроцитов (увеличением гематокритного показателя). Она наблюдается при врожденных или приобретенных пороках сердца, при хронической недостаточности кровообращения, реже у жителей высокогорья и больных с хронической легочной недостаточностью. Гипоксия, характерная для этих заболеваний и патологических состояний, стимулирует синтез эритропоэтина, который активизирует эритропоэз.

Олигоцитемическая гиперволемиа характеризуется увеличением объема циркулирующей крови за счет увеличения объема плазмы, вследствие чего показатель гематокрита снижается. Она возникает при нарушении выделительной функции почек и задержке воды в кровеносном русле, при поступлении тканевой жидкости в кровоток при схождении отеков, при

нарушении водного обмена, а также при избыточном введении кровезамещающих жидкостей и физиологического раствора хлорида натрия. В норме почки быстро выводят избыток жидкости из организма бес всяких последствий. При почечной патологии или массивной трансфузии жидкости наступают тяжелые расстройства кровообращения вследствие перерастяжения сосудов, полостей сердца и нарушения микроциркуляции.

2. Гиповолемия характеризуется уменьшением объема крови и может быть простой, полицитемической и олигоцитемической.

Простая гиповолемия – уменьшение объема циркулирующей крови при нормальной величине показателя гематокрита. Она наблюдается сразу же после острой кровопотери (рефлекторная стадия), при шоковых состояниях, когда определенный объем крови депонируется и в циркуляции не участвует. Неблагоприятные последствия этой гиповолемии заключаются в снижении АД, нарушении регионарного кровообращения и микроциркуляции, что закономерно приводит к гипоксии и нарушению обмена веществ в тканях.

Полицитемическая гиповолемия – снижение объема циркулирующей крови за счет уменьшения объема плазмы. Отмечается сгущение крови, в единице объема крови возрастает количество эритроцитов, увеличивается показатель гематокрита. Она развивается при обезвоживании организма, вызванном профузными поносами, неукротимой рвотой, перегреванием, обильным потоотделением, обширными ожогами. При полицитемической гиповолемии резко нарушается системная, регионарная гемодинамика и микроциркуляция.

Олигоцитемическая гиповолемия – характеризуется уменьшением объема циркулирующей крови за счет эритроцитов. Встречается не часто и выявляется при острой кровопотере в гидремическую стадию вследствие поступления в сосудистое русло тканевой жидкости.

Кроме гиперволемии и гиповолемии в патологии встречаются состояния, характеризующиеся снижением содержания гемоглобина и числа эритроцитов в единице объема крови, получившие названия “**анемии**”. При этом обычно обнаруживаются качественные (морфологические) изменения циркулирующих эритроцитов.

2. Структура, метаболизм и функции эритроцита

Эритроцит был открыт у человека Левенгуком в 1674 году, а термин “эритрон” впервые введен в 1913 году J. Woycott. *Эритрон* – это совокупность циркулирующих в периферической крови эритроцитов и их костномозговых

клеток-предшественников вместе с механизмами регуляции клеточной продукции и разрушения.

Структура эритроцита. Эритроцит не имеет структуры; относительно гомогенное содержимое ограничено высокоструктурированной мембраной. Внутренность эритроцита представляет собой сильно концентрированный водный раствор гемоглобина, содержащий в основном гликолитические ферменты, нуклеотиды, 2,3-дифосфоглицерат и другие фосфорилированные интермедиаты метаболизма, глутатион, электролиты (много K^+ и мало Na^+).

Мембрана эритроцита представляет собой сложный билипидный слой. Наружная мембрана обогащена в основном фосфатидилхолином и сфингомиелином, а внутренняя содержит больше фосфатидилсерина. Молекулы холестерина разбросаны по внешней стороне. В ней содержится также большое количество разнообразных белков:

- *спектрин* – белок, образующий сеть, покрывающую внутреннюю поверхность мембраны;
- *анкирин* – актиноподобный белок, взаимодействующий со спектринном;
- *гликофорин* – белок, пронизывающий всю толщу мембраны и обнаруживаемый снаружи и внутри;
- *ферменты*, прочно связанные с мембраной: ацетилхолинэстераза, АТФ-аза, глицеральдегидфосфатдегидрогеназа и др.

Мембрана обладает высокой избирательной проницаемостью к различным ионам. Такие анионы как Cl^- и HCO_3^- проходят через мембрану максимально быстро и распределяются в соответствии с вне- и внутриклеточной концентрацией. Для K^+ и Na^+ мембрана практически непроницаема. Содержание K^+ в эритроците 90 ммоль (в плазме 4 ммоль), а Na^+ – 8 ммоль (в плазме 140 ммоль). Внеклеточное пространство практически недоступно для Ca^{2+} , но его немного присутствует в мембране.

Покоящийся эритроцит имеет двояковогнутую форму, которая скорее определяется мембраной, нежели внутриклеточным содержимым. В норме эритроциты человека удивительно деформируются: они могут вытягиваться и принимать воронкообразную форму, длина которой в несколько раз может превышать его диаметр. Эритроцит может принимать форму гантели, что облегчает его проникновение через узкие щели селезенки; он может закручиваться, изгибаться, извиваться, образуя большое разнообразие форм.

Большая деформируемость эритроцита связана не с тем, что его мембрана может растягиваться, а с тем, что мембрана эритроцита обладает очень маленьким сопротивлением изгибу. Площадь поверхности эритроцита много больше, чем необходимо для размещения его содержимого, так что возможны большие деформации без заметных

растяжений. Уменьшение гибкости мембран приводит к возникновению множества гемолитических анемий.

Метаболизм эритроцита. Эритроцит не имеет ни ядра, ни рибосом и поэтому не может синтезировать белки. Он утрачивает митохондрии и поэтому не может метаболизировать пируват в цикле Кребса. Эритроцит пользуется единственным источником энергии – глюкозой. Лишенный глюкозы эритроцит не может поддерживать градиент натрия и калия на мембране, не может препятствовать накоплению в нем Ca^{2+} ; накапливается метгемоглобин и окисленный глутатион.

Эритроцит, лишенный энергии, переходит в эхиноцит, затем в сфероцит и подвергается осмотическому гемолизу. В эритроците глюкоза метаболизируется по двум основным путям:

1. Путь Эмбдена-Мейергофа с образованием пирувата или лактата, а образующаяся энергия запасается в виде АТФ; НАД^+ восстанавливается в НАДН, а образующийся при этом коэнзим восстанавливает метгемоглобин в гемоглобин. 2,3-дифосфоглицерат также образуется в этом пути, а он является важным модулятором сродства гемоглобина к O_2 .

2. Гексозомонофосфатный путь в покоящейся клетке потребляет до 10% глюкозы. Скорость метаболизма в этом пути контролируется наличием НАДФ^+ . Главная функция этого пути состоит в поддержании НАДФ^+ в его восстановленной форме НАДФН, который необходим для поддержания глутатиона в восстановленной форме, реакции которого играют важную роль в защите эритроцита от перекисного повреждения.

Глюкоза быстро проникает внутрь с помощью неидентифицированного переносчика. Эритроцит способен производить энергию из галактозы, фруктозы, маннозы, нуклеозидов (инозин). В мембране эритроцита локализованы энергозависимые АТФазы, которые обеспечивают стабильный уровень K^+ и Na^+ внутри эритроцита. Когда кислород отсоединяется от оксигемоглобина, железо в гемоглобине становится двухвалентным. В некоторых случаях кислород может отрываться в виде супероксиданиона, забирая один электрон у железа и оставляя гемоглобин в виде метгемоглобина.

Метгемоглобинообразование ускоряется окислителями, нитритами, производными анилина. Для восстановления метгемоглобина в гемоглобин необходима НАДН-зависимая диафораза, дефицит которой приводит к наследственной метгемоглобинемии.

Нормальные эритроциты человека представляют собой безядерные двояковогнутые диски, структурно приспособленные к движению в кровяном русле. Форма красной клетки с утолщенной периферической частью и ее эластичность облегчают прохождение через капилляры с

диаметром, меньшим диаметра клетки.

Двоковогнутая форма способствует также быстрой и равномерной диффузии кислорода в эритроците увеличивает его поверхность. Потеря ядра и освобождение эритроцита от большинства свойственных клетке функций обеспечивает возможность наиболее эффективного выполнения его основной задачи – переноса кислорода.

Строение и химический состав эритроцита достаточно сложны: 65% его массы составляет вода, 33,5% - гемоглобин, около 2% - оболочка и строма. В основе структуры эритроцита лежит губчатая белково-липидная строма, постепенно переходящая в полупроницаемую оболочку (мембрану эритроцита). Молекулы гемоглобина содержатся между петлями стромы в губчатом веществе, заполняющем внутренность эритроцита.

Ежедневно разрушается 0,8% эритроцитов и столько же продуцируется вновь при участии *эритропоэтина*. Фактор эритропоэтической активности, обнаруженный в плазме анемизированных лиц, был назван Bonsdorff и Jalovisto (1948) эритропоэтином.

Эритропоэтин – это гликопротеин с молекулярной массой 40-70 кД. Основным местом образования эритропоэтина являются почки: клетки юкстагломерулярной системы, эпителий клубочков, митохондрии и микросомы эпителия почечных канальцев. Полагают, что эритропоэтин вырабатывается специальными клетками разных органов и тканей. (например, предшественник эритропоэтина обнаружен в печени).

К эритропоэтину чувствительны поздние клетки-предшественники эритропоэза ($КОЕ_3$) и мало чувствительны ранние предшественники эритропоэза ($БОЕ_3$ – бурстообразующие единицы). Основным стимулом к повышению эритропоэтической активности плазмы (или мочи) является гипоксия.

3. Нарушение структуры и функции эритроцита

Ненормальные для периферической крови формы эритроцитов, выявляемые на фиксированных или суправитально окрашенных микропрепаратах крови, можно разделить на 2 группы: *регенеративные и дегенеративные*.

Регенеративные формы эритроцитов – это молодые, незрелые формы, обычно обнаруживаемые в крови при анемических состояниях. К ним относятся:

1. Ядросодержащие эритроциты – это незрелые формы эритроцитов: базофильные, полихроматофильные и оксифильные нормобласты, макробласты, мегалобласты.

2. Полихроматофильные эритроциты (полихроматофилы) – эритроциты, сохранившие остатки базофильной субстанции и уже имеющие определенное количество гемоглобина, которые равномерно перемешаны. При окраске фиксированных мазков азур II-эозином гемоглобин окрашивается эозином в розовые тона, а базофильная субстанция азуром – в голубоватые. В итоге полихроматофил воспринимается как эритроцит серовато-сиреневого цвета. Содержание полихроматофилов в крови в норме не превышает 1%, а увеличение их количества наблюдается при анемиях (гемолитической, острой постгеморрагической), после введения витамина В₁₂ во время рецидива пернициозной анемии.

3. Ретикулоциты – эритроциты, содержащие зернисто-нитчатую субстанцию (substantia granulo-filamentosa). Они выявляются при суправитальной окраске микропрепаратов крови такими красителями, как бриллианткрезилблау, нильблаусульфат, азур I. При микроскопии на зеленовато-желтоватом фоне обнаруживаются голубые (синие) гранулы, часто соединенные между собой нитями, что и дает картину зернисто-нитчатой субстанции. Нормальное содержание ретикулоцитов колеблется от 0,2 до 1,0% от числа эритроцитов. Повышенное содержание ретикулоцитов (до 50%) наблюдается у эмбрионов, а в патологических условиях – при анемиях с повышением эритропоэтической функции костного мозга, у недоношенных детей, после кровопотери, при ретикулоцитарном кризе, гемолитических анемиях.

4. Эритроциты с базофильной зернистостью – эритроциты, в цитоплазме которых выявляются рассеянные гранулы синего цвета, связанные с рибосомальной преципитацией, иногда могут быть довольно крупными. Базофильная зернистость выявляется на фиксированных метиловым спиртом и окрашенных азур II-эозином или метиленовой синью препаратах. Отношения к ядру базофильная зернистость не имеет. Она образуется в незрелых эритроцитах и нормобластах. Базофильно-зернистые эритроциты встречаются при интоксикации лекарственными препаратами, свинцом или тяжелыми металлами, при алкогольной интоксикации и талассемии.

5. Эритроциты с тельцами Жолли – небольшие образования округлой формы, окрашивающиеся в тон хроматина, расположенные эксцентрично или в центре эритроцита (ортохромного, полихроматофильного). Реже в клетке встречается 2-3 тельца Жолли, представляющие собой остатки ядерной субстанции. Появление телец Жолли связывают с патологическими формами обезьядеривания (пикноз, рексис, лизис). Тельца Жолли выявляются после спленэктомии, при интенсивном гемолизе и “перегрузке” ретикулоэндотелиальной системы, а также при пернициозной и мегалобластной анемиях.

6. Кольца Кебота – остатки оболочки ядра, обнаруживающиеся при патологическом обезьядеривании эритроцитов. При окраске азур II-эозином они принимают вишнево-красный тон. Имеют форму восьмерки, колечка, перекрученного несколько раз кольца. Кольца Кебота обнаруживаются в нормоцитах, макроцитах, мегалоцитах, полихроматофилах. Появление колец Кебота рассматривается как симптом патологической регенерации. Встречаются эритроциты с кольцами Кебота при анемии Аддисона-Бирмера, гастрической пернициозной анемии, острых лейкозах.

Дегенеративные изменения касаются формы, размеров и окраски эритроцитов, а также патологических включений.

Анизоцитоз – наличие в периферической крови эритроцитов различной величины: микроцитов (5,7-6,9 мкм), нормоцитов (7,0-8,0 мкм), макроцитов (8,1-9,9 мкм), мегалоцитов (10-15 мкм).

Нормоцит (эритроцит) – клетка круглой формы, бледнее в центре по сравнению с периферией. Нормоциты содержатся в крови у здоровых людей и выявляются при нормохромной анемии.

Макроцит круглый – большая клетка, бледный участок в центре выражен слабо, средний объем клетки увеличен. Макроциты выявляются при заболеваниях печени (особенно вызванных алкоголем) и после спленэктомии. При виде сбоку клетка кажется тонкой. В клеточной мембране изменено соотношение “лецитин/холестерин”.

Макроцит овальный (макроовалоцит) – большая овальная клетка без центрального бледно окрашенного участка, средний объем клетки увеличен. Макроовалоциты выявляются в периферической крови при мегалобластных анемиях.

Микроцит – небольшая клетка, гипохромна, усилена бледность в центре клетки. Микроциты обнаруживаются при железодефицитной анемии и талассемии.

Наиболее точно и наиболее полно изменения в соотношении эритроцитов с различными размерами отражает кривая Прайс-Джонса. Анизоцитоз наблюдается при анемиях, особенно тяжело протекающих (пернициозной, микросфероцитарной, гипопластической и др.), острых формах лейкозов. В нормальной крови анизоцитоз выражен умеренно.

Пойкилоцитоз – наличие в мазках крови эритроцитов различной формы: овальной, грушевидной, вытянутой, отростчатой и т.д. Изменение формы эритроцита происходит во время изготовления мазка и высыхания эритроцитов, что обусловлено понижением поверхностного натяжения, патологией цитоскелета и изменением липоидного состава стромы. Пойкилоцитоз выявляется при тяжелом течении анемий (пернициозной,

гипопластической), острых лейкозах, после ожогов, при миелофиброзе, недостатке железа, миелодисплазии и т.п. Различают следующие разновидности пойкилоцитоза:

1. *Овалоциты (эллиптоциты)* – вытянутые по форме эритроциты, филогенетически они являются более старыми. В норме эритроциты имеют овальную форму у птиц, верблюда, ламы и низших позвоночных. Содержание овалоцитов в крови здорового человека не превышает 5%. К истинному овалоцитозу относят те случаи, при которых не менее 10% эритроцитов сохраняют овальную форму, что наблюдается при наследственной овалоклеточной анемии.

2. *Сфероциты* – двояковыпуклые, сферической формы эритроциты. Сфероциты могут быть микро-, нормо- или макроцитарными; просветление в центре отсутствует. Они определяются при наследственном сфероцитозе (болезнь Минковского-Шоффара) или любой гемолитической анемии, при которой мембрана эритроцита частично удаляется селезенкой или клетками ретикулоэндотелиальной системы, а количество гемоглобина остается постоянным.

3. *Серповидные эритроциты (дрепаноциты)* – это эритроциты, имеющие форму серпа, S-образную форму. Они выявляются при гемолитической анемии, обусловленной наличием в эритроцитах патологического гемоглобина SS или S в сочетании с гемоглобином D или C, а также при талассемии.

4. *Эхиноциты* – эритроциты, напоминающие по форме морского ежа. Такие эритроциты называют еще шишковидными клетками, ягодоподобными или зубчатыми. Они имеют шипы одинаковых размеров, распределенные равномерно по поверхности эритроцита. Эхиноциты выявляются в крови при уремии, раке желудка, пептической язве, осложненной кровотечением, недостаточности пируваткиназы, гипофосфатемии и гипوماгнемии.

5. *Акантоциты* – листоподобные эритроциты, шпорообразные клетки. Отчетливо видны выпячивания различной величины, расположенные на разных расстояниях друг от друга на поверхности клетки. Они выявляются при алкогольном поражении печени, после удаления селезенки, абеталипопротеинемии, наследственных гемолитических анемиях, связанных с нарушением структуры фосфолипидов и жирных кислот мембраны эритроцитов.

6. *Мишеневидные эритроциты (кодоциты)* – колоколоподобные эритроциты. Такой вид клетки является следствием артефакта при окраске по Райту. Если смотреть сбоку на клетку, то она похожа на две соединенные мексиканские шляпы. На самом деле клетка похожа на колокол. Кодоциты

выявляются в периферической крови при заболеваниях печени, гемоглинопатиях *C*, *D* и *E*, при талассемии, после удаления селезенки. Осмотическая резистентность клеток повышена, что обусловлено утолщением мембраны.

7. *Дакриоциты (слезоподобные клетки)* – эритроциты, напоминающие каплю или головастика. Дакриоциты выявляются в периферической крови при миелофиброзе, миелоидной метаплазии, миелофтизной анемии (возникающей при опухолях, гранулемах, лимфоме, фиброзе) и талассемии.

8. *Лептоциты (платоциты)* – эритроциты с уменьшенной толщиной и объемом, следствием чего является их гипохромия. Они встречаются при железодефицитных анемиях и уменьшении количества гемоглобина в эритроците.

9. *Дегмациты* – “надкусанные” клетки. Эритроциты выглядят так, будто их надкусили. Встречаются дегмациты при недостаточности *Г-6-ФДГ* и нестабильных гемоглобинах. Эти клетки образуются при удалении телец Гейнца ретикулоэндотелиальной системой с частью мембраны и гемоглобина.

10. *Стоматоциты* – чашеобразные эритроциты, ротообразные клетки. Стоматоциты встречаются при наследственном сфероцитозе, наследственном стоматоцитозе, новообразованиях, алкоголизме, циррозе печени и дефектах Na^+/K^+ -насоса мембраны эритроцита.

11. *Шистоциты (каскаобразные клетки, фрагментированные клетки)* – клетки, похожие на каски, треуголки, осколки. Они встречаются при микроангиопатических гемолитических анемиях любой этиологии.

Анизохромия - наличие эритроцитов с различной степенью окраски, что связано с различным содержанием в них гемоглобина. Они могут быть окрашены менее интенсивно – *гипохромные* эритроциты, или более интенсивно – *гиперхромные*. Гипохромия обусловлена уменьшением количества гемоглобина в каждом эритроците, что сопровождается уменьшением толщины (объема) клеток и увеличением центральной зоны просветления, а гиперхромия - увеличением толщины эритроцитов и содержания в них гемоглобина, что характерно для мегалобластных анемий.

При анализе гемограмм обращают внимание на содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови, морфологические особенности клеток красной крови при микроскопии мазка, величину цветного показателя.

Содержание эритроцитов в норме у мужчин колеблется от 4,0 до $5,1 \cdot 10^{12}/л$, у женщин – от 3,7 до $4,7 \cdot 10^{12}/л$; содержание гемоглобина у мужчин составляет 132-164 г/л, а у женщин – 115-145 г/л.

Содержание гемоглобина в одном эритроците определяется путем

деления содержания гемоглобина в *г/л* на число эритроцитов в одном литре. В норме этот показатель колеблется от 27 до 35 пкг.

Цветной показатель (содержание гемоглобина в одном эритроците в относительных единицах) определяется по формуле: ЦП= (Нбх0,03)/Э, где Нб – гемоглобин в г/л, Э – значащие цифры (целые и десятые) содержания эритроцитов, 0,03 – коэффициент пересчета.

Средний объем эритроцита определяется по формуле ОЭ = (Нтх10¹⁵/л)/Э, где Нт – показатель гематокрита в л/л; 10¹⁵ – коэффициент для перевода литра в фемтолитры (в 1 л содержится 10¹⁵ фемтолитров); Э – количество эритроцитов в 1 л. В норме этот показатель не менее 80 фл.

АНЕМИИ И ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Количественные нарушения в системе крови находят выражение в двух принципиально различных состояниях: *эритроцитозах* (увеличение количества эритроцитов в единице объема крови) и *анемиях* (уменьшения количества эритроцитов в единице объема крови). В норме содержание эритроцитов у женщин колеблется в пределах (3,7-4,5)х10¹²/л, а уровень гемоглобина – 120-145 г/л. У мужчин эти показатели несколько выше: эритроцитов - (4,0-5,0)х10¹²/л, а гемоглобина – 132-167 г/л.

Итак, что же такое анемия? Анемия – состояние, характеризующееся уменьшением количества гемоглобина и эритроцитов в единице объема периферической крови с возможным появлением патологических форм эритроцитов и сопровождающееся гипоксией.

1. Распознавание анемий

Анемии выявляются на основании клинических проявлений и изменений гематологических показателей. Клинически выявляются как специфические, так и неспецифические признаки анемии.

Общие неспецифические признаки. Так как основная функция эритроцитов дыхательная, то анемию всегда сопровождают признаки гипоксии: бледность, сонливость, общая слабость, снижение работоспособности, головокружение, головные боли, шум в ушах, неприятные ощущения в области сердца. При возникновении приспособительных механизмов (усиление эритропоэза, активация функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем) клиническую картину дополняют тахикардия и тахипноэ.

Специфические признаки. Например, при железодефицитной анемии выявляется сухость кожи, ломкость ногтей; при гемолитической анемии

наблюдается желтуха, гематурия (см. характеристику отдельных видов анемий).

Гематологические показатели: определение общего количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови, микроскопия микропрепарата крови (для выявления патологических форм эритроцитов), расчет цветового показателя, определение количества ретикулоцитов (окраска микропрепарата бриллиантовым крезиловым синим) и уровня сывороточного железа, изучение состояния костномозгового кроветворения (стерильная пункция, трепанобиопсия).

2. Классификация анемий

Анемии обычно классифицируют по нескольким критериям.

1. По этиологии:

- *наследственные* (первичные): гемоглобинопатии, мембранопатии, энзимопатии;
- *приобретенные* (вторичные): постгеморрагические, железодефицитные и т.д.

2. По патогенезу:

- *миелогенные*, связанные с нарушением образования эритроцитов в костном мозге вследствие клеточного или молекулярного дефекта в эритроэне (например, железодефицитные анемии, В₁₂-дефицитные анемии, апластические анемии);
- *гематогенные*, обусловленные утратой эритроцитов во внешнюю или внутреннюю среду, либо гемолизом, превосходящим регенераторную способность костного мозга. Гематогенные анемии подразделяются на *постгеморрагические* (острые и хронические) и *гемолитические* (наследственные и приобретенные).

3. По цветовому показателю (ЦП):

- *гипохромные* (ЦП меньше 0,82);
- *нормохромные* (ЦП колеблется от 0,82 до 1,05);
- *гиперхромные* (ЦП выше 1,05).

4. По среднему диаметру эритроцитов (СДЭ):

- *нормоцитарные* (СДЭ в пределах 7,2-8,0 мкм);
- *микроцитарные* (СДЭ меньше 7,2 мкм; например, анемия Минковского-Шоффара);
- *макроцитарные* (СДЭ больше 8,1 мкм; например, В₁₂-дефицитная анемия);
- *мегалоцитарные* (СДЭ превышает 9,5 мкм; например, В₁₂-дефицитная анемия).

5. По типу кроветворения:

- нормобластические;
- мегалобластические;
- смешанные.

6. По регенераторной способности костного мозга (определяется по содержанию ретикулоцитов):

- регенераторные (ретикулоцитов более 2 %_∞);
- гипорегенераторные (ретикулоцитов 1 %_∞);
- арегенераторные (ретикулоцитов 0 %_∞).

NB! В классификации нет гиперрегенераторной анемии, поскольку ретикулоцитоз при анемии является адекватной реакцией костного мозга.

7. По клиническому течению:

- острая;
- хроническая.

3. Острая постгеморрагическая анемия

Этиология. Острая постгеморрагическая анемия возникает в результате быстрой потери значительного количества крови. Массивные кровопотери при ранении сосудов или их повреждении патологическим процессом (травмы, кровотечения желудочные, маточные, при разрыве фаллопиевой трубы при внематочной беременности и др.). Тяжесть анемии зависит от объема и скорости истечения крови: при быстром кровотечении утеря 25% ОЦК может стать для человека летальной, а при медленной 50% ОЦК.

Патогенез. По патогенезу постгеморрагическая анемия классифицируется как *гематогенная*. В патогенезе основных клинических проявлений острой кровопотери ведущую роль играет быстрое уменьшение общего объема крови, прежде всего ее плазменной части. Уменьшение объема циркулирующих эритроцитов ведет к острой гипоксии - появлению одышки, сердцебиения.

Коллапс или артериальная гипотензия вызвана в основном потерей плазмы. Во время кровотечения и сразу после него отмечается выброс надпочечниками катехоламинов и спазм периферических сосудов. Уменьшение объема сосудистого русла способствует компенсации. Однако длительный спазм периферических сосудов неблагоприятно действует на микроциркуляцию и может привести к шоку. Одним из важнейших механизмов саморегуляции организма является аутогемодилюция путем мобилизации тканевой жидкости и ее перехода в сосудистое русло. Если аутогемодилюция выражена недостаточно или механизмы ее поддержания быстро истощаются, то наступает декомпенсация, и без лечения больной

погибает. В результате гипоксии, связанной с кровопотерей, повышается содержание эритропоетина, следствием чего становится повышенная пролиферация эритропоетинчувствительных клеток с последующим увеличением процента эритрокариоцитов и выбросом ретикулоцитов.

Клиника. Выделяют 3 стадии в течении острой постгеморрагической анемии.

1 стадия – *рефлекторная*. Наблюдается непосредственно после кровопотери. В эту стадию отмечается выход крови из депо. В крови наблюдается относительно равномерное уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина; цветовой показатель в пределах нормы (*нормохромная анемия*), показатель гематокрита не снижается. Для этой стадии характерны симптомы коллапса. У больного появляются резкая слабость, головокружение, бледность, сухость во рту, холодный пот, рвота. Снижается артериальное и венозное давление, уменьшается сердечный выброс крови, резко учащается пульс. Наполнение пульса становится слабым.

2 стадия – *гидремическая*. Через 1–2 дня в кровь начинает поступать тканевая жидкость, что способствует восстановлению объема циркулирующей крови. Однако количество эритроцитов, гемоглобина, содержание белка и железа в сыворотке крови оказываются сниженными (относительная эритропения), значительно уменьшается показатель гематокрита.

3 стадия – *костномозговая*. К 4–5-му дню после кровопотери усиливается функция костного мозга, и в периферической крови увеличивается содержание молодых форм эритроцитов: полихроматофилов и ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз), могут встречаться единичные нормоциты. Этому способствует характерная для первых двух стадий гипоксия, которая вызывает повышение в сыворотке крови уровня эритропоетина, стимулирующего активность унипотентных клеток-предшественниц эритропоэза. В эту стадию анемия может приобретать *гипохромный характер*, поскольку процесс образования эритроцитов опережает их созревание, кроме того, массивная острая кровопотеря может привести к дефициту железа и снижению синтеза гемоглобина. Со стороны белой крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз.

Общие принципы терапии. Лечение больных с острой постгеморрагической анемией начинается с остановки кровотечения и выполнения противошоковых мероприятий. Показаниями к началу трансфузионной терапии являются: продолжающееся кровотечение, существенное снижение систолического артериального давления (ниже 90 мм рт. ст.), учащение пульса на 20 уд./мин и более. Для остановки

кровотечения используют все средства патогенетической терапии. Кровопотеря в пределах 10-15% исходного объема циркулирующей крови не требует трансфузионной терапии, а потеря даже 25% объема циркулирующей крови требует лишь небольшой коррекции. Инфузионно-трансфузионная терапия показана в основном больным с кровопотерей более 25% ОЦК. Для заместительной терапии используют полиглюкин, а для улучшения микроциркуляции вводят реополиглюкин, желатиноль, альбумин. Только после восстановления кровообращения посредством гемодилюции следует использовать эритроцитную массу. Необходимо помнить также о коррекции белков плазмы, для чего используют альбумин или протеин. Переливание цельной крови, как правило, нецелесообразно; не следует также прибегать к прямым переливаниям крови.

4. Железодефицитные анемии

Железодефицитные анемии - широко распространенная патология, при которой снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. В результате этого нарушается образование гемоглобина, а в дальнейшем и эритроцитов, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства. До развития малокровия у больных наблюдаются признаки тканевого дефицита железа - латентный дефицит железа.

Этиология. Наиболее частой причиной железодефицитной анемии являются длительные, постоянные незначительные кровопотери, при которых организм теряет больше железа, чем получает его из пищи. Физиологическое всасывание железа из пищи ограничено. Обычно человек получает с пищей в течение суток 12-18 мг железа, из которых может всасываться лишь 1-1,5 мг. При повышенной потребности организма в железе из пищи может всосаться максимум 2-2,5 мг. Следовательно, дефицит железа развивается тогда, когда организм теряет его более 2 мг/сут.

Физиологические потери железа у мужчин с мочой, калом, потом, слущивающимся эпителием кожи не превышают 1 мг, поэтому при нормальном содержании железа в пище, обычном питании и нормальном кишечном всасывании и без кровопотерь у мужчин не должен развиваться дефицит железа. У женщин к тем расходам, что и у мужчин, прибавляются потери железа с кровью во время менструаций, беременности, родов, лактации. В связи с этим у женщин очень часто потребности в железе превышают его всасывание из пищи. Это и становится наиболее частой причиной железодефицитных анемий.

Большое значение в патогенезе железодефицитных анемий у женщин имеют беременности. Одна беременность и лактация без предшествующего

дефицита железа, как правило, не приводят к существенному опустошению запасов железа, однако уже вторая беременность, наступившая вскоре после первой, или первая беременность на фоне скрытого дефицита железа приводит к недостатку железа в организме. При каждой беременности, родах, лактации женщина теряет не менее 700-800 мг железа.

Значительное место в развитии железодефицитных анемий занимают кровопотери из желудочно-кишечного тракта. Они являются самой частой причиной дефицита железа у мужчин и второй по частоте причиной у женщин. Такие кровопотери могут быть следствием язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, опухолей желудка и кишечника, дивертикулов различной локализации, глистных инвазий, эрозий слизистой оболочки желудка при грыже пищеводного отверстия диафрагмы. Часто железодефицитные анемии встречаются у доноров, постоянно сдающих кровь.

Все указанные выше состояния можно охарактеризовать как *хронические постгеморрагические железодефицитные анемии*, обусловленные наружной потерей крови.

Значительно реже встречаются железодефицитные анемии, обусловленные кровопотерей в замкнутые полости с последующим нарушением реутилизации железа. В первую очередь, это железодефицитная анемия при изолированном легочном сидерозе с постоянной кровопотерей в легочную ткань. Эритроциты путем диапедеза проникают в пространство между базальной мембраной эпителия альвеол и базальной мембраной эндотелия легочных капилляров. В результате распада эритроцитов и гемоглобина в макрофагах освобождается железо, которое откладывается в виде гемосидерина, так как в норме не предусмотрен механизм повторного использования железа, расположенного в макрофагах легких. Близок к этому патогенез железодефицитной анемии при опухолях, внутрь которых изливается кровь без последующей реутилизации железа. Дефицит железа у взрослых людей может быть связан с нарушением кишечного всасывания при хронических энтеритах, а также после обширных резекций тонкой кишки. В этих случаях нарушается всасывание не только железа, но и других веществ.

Патогенез клинко-гематологических проявлений. Клинические проявления дефицита железа в организме очень многообразны и зависят от ряда факторов. При недостатке железа анемия проявляется не сразу. Ей предшествует длительный период латентного дефицита железа с четкими признаками снижения запасов железа в организме без явных симптомов малокровия.

При значительном снижении гемоглобина на первый план выступают

симптомы, связанные с недостаточным обеспечением тканей кислородом: слабость, головокружение, сердцебиение, одышка, обмороки. Частота этих симптомов неодинакова. Нередко больные жалуются на головную боль, чаще в душном помещении. Однако эти симптомы присущи не только железододефицитной анемии, они бывают и при других формах малокровия.

Дефициту железа свойственны так называемые *сидеропенические симптомы*: выраженные изменения кожи, ногтей, волос, которые не встречаются при других видах малокровия, мышечная слабость, не соответствующая глубине анемии, извращения вкуса. У больных часто наблюдаются сухость и трещины кожи на руках и ногах, ангулярный стоматит. При тяжелых формах железододефицитной анемии выпуклые ногти становятся уплощенными и даже вогнутыми, резко истончаются, ломаются. Часто описывают *койлонихию (ложкообразные ногти)* как симптом дефицита железа у взрослых и детей.

Глоссит, выражающийся в появлении боли и покраснении языка, атрофии его сосочков, также нередко встречается при железододефицитной анемии. Характерный признак дефицита железа - мышечная слабость, наблюдаемая у большинства больных. Мышечная слабость - следствие не только анемии, но и дефицита α -глицерофосфатоксидазы, в состав которой входит железо.

Вероятно, с мышечной слабостью связан еще один симптом, часто наблюдаемый при железододефицитной анемии. Больные жалуются на императивные позывы на мочеиспускание. Нередко у девочек с дефицитом железа наблюдается ночное недержание мочи. Часто больные не способны удержать мочу при смехе, кашле, не могут остановить начавшееся мочеиспускание. У детей при дефиците железа обнаруживаются признаки нарушения кишечного всасывания жиров, ксилоты, железа.

При дефиците железа, как у взрослых людей, так и у подростков бывает извращение вкуса (*pica chlorotica*). Больные часто едят мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, особенно обращает на себя внимание употребление льда (*погофагия*), а также сырой крупы, теста, сырого мясного фарша. Бывает пристрастие к запаху керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, выхлопных газов машин, резины и даже мочи.

Причина этих извращений полностью не ясна. Можно только говорить о четкой зависимости этих необычных склонностей от дефицита железа, так как они полностью проходят после назначения препаратов железа и нередко рецидивируют при обострении железододефицитной анемии.

Лабораторные признаки. Наиболее характерный лабораторный признак железододефицитной анемии - гипохромия. Содержание гемоглобина может

колебаться от 20-30 до 110 г/л в зависимости от дефицита железа. Содержание эритроцитов может быть нормальным или сниженным до $(1,5-2) \times 10^{12}/л$. Снижается цветовой показатель, что свидетельствует об уменьшении средней концентрации гемоглобина в эритроците.

Часто лаборатория неверно определяет цветовой показатель, что связано, прежде всего, с неправильным подсчетом эритроцитов. Для определения гемоглобина, особенно у больных с анемией, нужно использовать цианметгемоглобиновый метод, для определения содержания эритроцитов - камерный подсчет или определение эритроцитов на приборах, регистрирующих прохождение через пункт подсчета одного эритроцита (целлоскоп или подобный ему прибор).

Кроме гипохромий, железодефицитная анемия вызывает анизоцитоз эритроцитов (со склонностью к микроцитозу) и пойкилоцитоз. При железодефицитной анемии уменьшено содержание не только гемоглобина, но и эритроцитов вследствие снижения пролиферативной активности ядерных эритроидных элементов и усиления неэффективного эритропоэза. Кроме того, имеются данные о некотором укорочении продолжительности жизни эритроцитов. Тем не менее, главным в патогенезе анемии остается нарушение образования гемоглобина.

Содержание ретикулоцитов может быть в пределах нормы (до 2%), но иногда несколько повышено (когда больные получали до исследования, препараты железа или при значительном кровотечении). Содержание лейкоцитов имеет тенденцию к снижению, чаще всего в результате умеренного снижения количества нейтрофилов.

В *костном мозге* существенных патологических признаков выявить не удается. Клеточность костного мозга, как правило, нормальная. В гистологическом препарате соотношение кровяного костного мозга и жира не изменено. Характерной особенностью является снижение количества сидеробластов - *эритрокариоцитов*, содержащих гранулы железа, поэтому исследование сидеробластов костного мозга помогает в диагностически трудных случаях.

Среди *биохимических маркеров* железодефицитных анемий наиболее широко используется определение *сывороточного железа*. Нормальное содержание железа в сыворотке крови колеблется от 12,5 до 30,4 мкмоль/л, а при выраженной железодефицитной анемии снижается до 1,8-5,4 мкмоль/л.

Кроме исследования сывороточного железа, для изучения запасов железа принято определять *железосвязывающую способность сыворотки крови* (количество железа, которое может связываться с трансферрином). В норме общая железосвязывающая способность сыворотки колеблется от 30,6 до

84,6 мкмоль/л. При железодефицитной анемии общая железосвязывающая способность сыворотки крови увеличивается.

Есть еще один производный показатель - *коэффициент насыщения*; это процент железа сыворотки в общей железосвязывающей способности сыворотки. В норме он колеблется от 16 до 54, а при железодефицитной анемии уменьшается.

Принципы лечения. Лечение больных железодефицитной анемией - обычно простая и благодарная задача. К сожалению, далеко не всегда железодефицитную анемию лечат так, как положено. Современные принципы лечения больных железодефицитной анемией следующие:

1. Невозможно устранить железодефицитную анемию без препаратов железа лишь диетой, богатой железом. Всасывание железа из пищи ограничено, (максимум 2,5 мг/сут.). Из лечебных препаратов железа его всасывается в 15-20 раз больше. Тем не менее, пища должна быть полноценной, содержать достаточное количество хорошо всасываемого железа и белка. Поскольку лучше всего всасывается железо, входящее в состав гема, больным железодефицитной анемией, прежде всего, рекомендуют употреблять мясные продукты, но не сырую или почти сырую печень. В печени железо содержится в виде ферритина, гемосидерина, а также в виде гема, входящего в ферменты. С точки зрения современных представлений о всасывании пищевого железа нельзя считать оправданным назначение большого количества яблок, гречневой крупы, гранатов и других продуктов растительного происхождения, содержащих железо.

2. При железодефицитной анемии не следует прибегать к гемотранфузиям без жизненных показаний. Их следует применять тогда, когда больным с выраженной анемией в ближайшее время предстоит операция по срочным показаниям или роды. Уровень гемоглобина, при котором показаны трансфузии эритроцитарной массы, определяется общим состоянием больного и компенсацией гемоглобиновой недостаточности. Чаще всего приходится прибегать к гемотранфузиям лишь при падении гемоглобина ниже 40-50 г/л.

3. Больных железодефицитной анемией следует лечить препаратами железа, а не витаминами группы В, или глюкозой и препаратами печени. Многие руководства до сих пор рекомендуют при лечении железодефицитных анемий, кроме препаратов железа, применять витамины В₁₂, В₆, фолиевую кислоту. Однако назначение этих препаратов не оправдано. При нормальном содержании в организме витамина В₁₂ он быстро оказывается почти полностью в моче. При дефиците железа, как правило, дефицита витамина В₁₂ нет. Витамин В₆ участвует в синтезе порфиринов, а, следовательно, гема. Он дает четкий эффект при некоторых

формах наследственных анемий, связанных с нарушением синтеза порфиринов. Бессмысленно рекомендовать при железодефицитной анемии препараты печени, так как железа в них мало и его утилизацию они не усиливают. Не оправдано также применение препаратов меди.

4. При железодефицитной анемии следует назначать в основном препараты для приема внутрь, а парентерально - лишь по специальным показаниям (при энтеритах, резекции желудка). Хотя парентеральное введение препаратов железа повышает уровень гемоглобина на 2-4 дня быстрее, чем при приеме внутрь, прибегать к ним следует лишь при нарушении кишечного всасывания. Это связано с рядом обстоятельств. Прежде всего, препараты железа для парентерального введения нередко вызывают аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, особенно при внутривенном введении. При внутримышечном введении препаратов железа нередки инфильтраты и абсцессы. Ошибочное назначение препаратов железа для инъекций может привести к тяжелым последствиям. Железо у этих больных откладывается в печени, поджелудочной железе, мышце сердца, надпочечниках, половых органах и приводит к тяжелому сидерозу. Прием препаратов железа внутрь никогда не приводит к тяжелым последствиям.

Препараты железа для приема внутрь следует сочетать с небольшими дозами аскорбиновой кислоты, которая усиливает всасывание железа. Нормализация содержания гемоглобина при железодефицитной анемии не служит основанием для прекращения лечения. Для пополнения запасов железа в организме необходима длительная поддерживающая терапия малыми дозами того же препарата.

5. В₁₂-дефицитные (пернициозные) анемии

Анемии, обусловленные дефицитом витамина В₁₂, независимо от причин этого дефицита характеризуются появлением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов, снижением количества эритроцитов и, в меньшей степени, гемоглобина (гиперхромия эритроцитов), тромбоцитопенией, лейкопенией и нейтропенией, атрофическими изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и изменениями нервной системы в виде фуникулярного миелоза.

Пернициозную, или злокачественную, анемию описал Addison в 1849 г., Biermer в 1872 г. назвал болезнь “прогрессирующей пернициозной анемией”. Еще в начале XX века пернициозная, или злокачественная анемия, или анемия Аддисона-Бирмера, была одним из наиболее частых заболеваний

крови, неподдающимся никакой терапии.

В 1926 г. Minot и Murphy показали, что сырая печень эффективна при пернициозной анемии. В 1930 г. Castle предположил, что в мясе содержится “внешний фактор”, который объединяется с “внутренним фактором”, и при этом образуется какое-то гемопозитическое вещество, которое всасывается и откладывается в печени. В дальнейшем, однако, стало ясно, что “внутренний фактор” необходим для всасывания “внешнего фактора” - витамина B_{12} , который в 1948 г. одновременно выделили Smith в Великобритании и сотрудники Polkers в США.

Внутренний фактор (фактор Касла) сохранил до настоящего времени свое название. Это термолабильный, щелочеустойчивый гликопротеин с молекулярной массой 50000-60000. В присутствии витамина B_{12} 2 молекулы внутреннего фактора объединяются и образуют димер. 1 мг внутреннего фактора связывает 25 мг витамина B_{12} . У человека внутренний фактор секретруется париетальными клетками фундальной части желудка и в области тела желудка.

Витамин B_{12} содержится в мясе, яйцах, сыре, молоке, печени, почках. Витамин B_{12} в пище связан с белком. Он освобождается при кулинарной обработке и в желудке под влиянием протеолитических ферментов, после чего связывается с внутренним фактором. Комплекс “витамин B_{12} - внутренний фактор” связывается со специфическими рецепторами в нижней и средней частях подвздошной кишки. Витамин B_{12} всасывается медленно - около 6-9 мкг/сут. Незначительная часть витамина B_{12} (около 1%) может всосаться без внутреннего фактора в желудочном соке. Однако такой механизм возможен только после приема большой дозы витамина. Витамин B_{12} в плазме крови связывается с белками плазмы - транскобаламинами (пока известно 3 белка: транскобаламины I, II и III). Основное количество витамина B_{12} передается клеткам костного мозга транскобаламином II. Этот белок синтезируется печенью.

Содержание витамина B_{12} в организме взрослого здорового человека составляет 2-5 мг. Печень - основной орган, в котором содержится витамин B_{12} . Запасы витамина в организме настолько велики, что требуется 3-6 лет для развития дефицита витамина B_{12} при нарушении его всасывания. Потери витамина B_{12} с мочой и калом составляют у взрослого человека 2-5 мкг/сут. Так как из пищи всасывается не весь витамин B_{12} , то человек должен получать его ежедневно 3-7 мкг.

Этиология. Дефицит витамина B_{12} в организме может наступить в результате нарушения его всасывания по трем причинам:

- отсутствие секреции внутреннего фактора;
- поражение тонкой кишки;

- конкурентное поглощение большого количества витамина В₁₂ в кишечнике.

Наиболее частая причина нарушения всасывания витамина В₁₂ - атрофия слизистой оболочки желудка, при которой отсутствует секреция соляной кислоты, пепсина и внутреннего фактора. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка могут быть следствием различных причин: наследственной патологии, иммунных повреждений и т. д.

Описаны витамин-В₁₂-дефицитные анемии у однояйцевых близнецов, хотя иногда лишь один из них болел витамин-В₁₂-дефицитной анемией. Описана также аутосомно-рецессивная наследственная форма витамин-В₁₂-дефицитной анемии у детей, связанная с отсутствием внутреннего фактора в желудочном соке при нормальной секреции пепсина и соляной кислоты.

У большинства больных В₁₂-дефицитной анемией в сыворотке крови обнаруживаются *антитела*, направленные против цитоплазмы париетальных клеток желудка. Более чем в половине случаев “пернициозной” анемии в сыворотке крови или в желудочном соке обнаруживаются антитела против внутреннего фактора. Иногда витамин-В₁₂-дефицитные анемии сочетаются с аутоиммунным тиреоидитом, гипогаммаглобулинемией.

Нарушение секреции внутреннего фактора может стать следствием токсического воздействия на слизистую оболочку желудка, например алкоголя, особенно неразведенного спирта. Витамин-В₁₂-дефицитная анемия развивается после гастрэктомии. В то время как после резекции ²/₃ желудка количество внутреннего фактора обычно оказывается вполне достаточным для связывания витамина В₁₂ и обеспечения его всасывания.

Таким образом, нарушение секреции внутреннего фактора может быть следствием различных причин, как наследственных, так и приобретенных.

Вторая по частоте причина дефицита витамина В₁₂ - нарушение его всасывания в кишечнике в связи с тяжелым хроническим энтеритом у лиц, перенесших резекцию тощей кишки, при целиакии, при тропической спру.

Нередко повышенный (конкурентный) расход витамина В₁₂ наблюдается при инвазии широким лентецом, когда паразит поглощает много витамина В₁₂, а также при синдроме “слепой петли”, когда в результате наложения анастомозов остаются участки тонкой кишки, через которые не проходит пища. В этих участках большое количество кишечной микробной флоры поглощает витамин В₁₂. Такая же ситуация наблюдается при множественном дивертикулезе тонкой кишки.

Кроме того, описан ряд случаев дефицита транскобаламина II, в результате чего нарушена передача витамина В₁₂ тканям, несмотря на его нормальное всасывание и содержание в организме.

Патогенез клинических проявлений дефицита витамина В₁₂. Изменения в кроветворении и эпителиальных клетках связаны с нарушением образования тимидина и, следовательно, с нарушением деления клетки. Клетки увеличиваются в размерах и несколько напоминают клетки эмбриона. В настоящее время сходство мегалобластов с эмбриональными красными ядерными клетками считают чисто внешним.

Патогенез неврологических нарушений (фуникулярного миелоза) при витамин-В₁₂-дефицитных анемиях сложен и изучен пока недостаточно. По всей вероятности, изменения в нервной системе имеют отношение к нарушению не синтеза ДНК, а обмена жирных кислот, таких как пропионовая и метилмалоновая кислота, которые накапливаются при дефиците витамина В₁₂. Они токсичны для нейронов. Кроме того, в нерве, полученном при биопсии у больного витамин-В₁₂-дефицитной анемией, содержатся жирные кислоты, отличные от нормальных. Различие в структуре жирных кислот может приводить к нарушению образования миелина, а затем и к повреждению аксона.

Клинические проявления. Независимо от причин дефицита витамина В₁₂ происходит поражение кроветворной ткани, пищеварительной и нервной систем. Постепенно у больного появляется утомляемость, слабость, сердцебиение, одышка при физической нагрузке. Многие больные в течение ряда лет жалуются на диспептические расстройства.

У большинства больных при тяжелой анемии выявляется субэпителиальная склер. Некоторые больные жалуются на боли в языке. При осмотре на нем обнаруживаются участки воспаления, иногда афты, атрофия сосочков. У 1/4 больных с дефицитом витамина В₁₂ имеются субъективные или объективные признаки глоссита. Так называемый “лакированный язык” встречается лишь в 10% случаев. У некоторых больных несколько увеличена селезенка, а иногда и печень. У большинства больных с дефицитом витамина В₁₂ резко снижена желудочная секреция.

Одним из характерных признаков дефицита витамина В₁₂ является поражение нервной системы, которое принято называть фуникулярным миелозом. Наиболее ранние симптомы - парестезии и нарушения чувствительности с постоянными легкими болевыми ощущениями, напоминающими покалывание булавками, ощущение холода, “ватных ног”, ползания мурашек, онемение в конечностях.

Нередко бывает выраженная мышечная слабость, возможны мышечные атрофии. К явлениям полиневрита присоединяется поражение спинного мозга. Нижние конечности поражаются в первую очередь, чаще симметрично. При прогрессировании процесса нарушаются поверхностная чувствительность, способность отличать холодное от горячего, снижается

болевая чувствительность. У некоторых больных теряется обоняние, слух, нарушается вкус.

Иногда у больных появляются психические нарушения, бред, слуховые и зрительные галлюцинации, описаны эпилептические приступы. В самых тяжелых случаях наблюдаются кахексия, арефлексия, стойкие параличи нижних конечностей.

Картина крови. При дефиците витамина В₁₂ наблюдается гиперхромная анемия, цветовой показатель повышается. Эритроциты больших размеров, часто слегка овальной формы, во многих обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебота); типичны макроцитоз, анизоцитоз эритроцитов, некоторая овоидность клеток, базофильная зернистость. Нередко в периферической крови обнаруживаются эритрокарициты. Количество ретикулоцитов у большинства больных снижено или нормальное, количество лейкоцитов уменьшается главным образом в результате снижения количества нейтрофилов; часто снижено количество тромбоцитов, причем иногда снижение тромбоцитов очень значительное, однако их функция, как правило, не нарушена, и кровоточивость бывает крайне редко.

В костном мозге обнаруживается раздражение красного ростка. В миелограмме выявляются признаки мегалобластной анемии. *Мегалобласты* отличаются от нормальных, прежде всего, своеобразными морфологией ядра и расположением хроматина. Мегалобласты большие, с нежной хроматиновой сетью ядра не только на ранних, но и на поздних стадиях созревания, когда ядро нормоцита имеет значительно более грубый глыбчатый хроматин. Мегалобласты отличаются асинхронизмом созревания ядра и цитоплазмы: ранней гемоглобинизацией цитоплазмы при отставании развития ядра. Отмечаются значительные дегенеративные изменения в ядре клеток, появляются клетки с ядрами, напоминающими тутовую ягоду или тревовый туз. Иногда встречаются клетки Гизе - неправильной формы с широкой бледно-голубой цитоплазмой и ядром нежно-ячеистой структуры, располагающимся несколько эксцентрично.

Изменения в клетках *миелоидного ряда* в костном мозге также значительные. Клетки увеличены в размерах, встречаются очень большие метамиелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные нейтрофилы. Отмечается полисегментация ядра нейтрофилов.

Витамин-В₁₂-дефицитную анемию сопровождает умеренная гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина, которая обусловлена внутрикостномозговым распадом эритрокарицитов, содержащих гемоглобин, и укорочением продолжительности жизни периферических эритроцитов. Содержание железа в сыворотке крови обычно в норме, а во

время лечения в связи с быстрой утилизацией его содержание может снижаться, однако это снижение не является показателем уменьшения запасов железа в организме.

Принципы лечения. Больные пернициозной, злокачественной анемией, теперь излечиваются за несколько дней. Основным методом лечения - парентеральное введение витамина B_{12} или назначение его внутрь в очень больших дозах (5-10 мг), иногда вместе с внутренним фактором. Для парентерального введения применяют цианкобаламин и оксикобаламин. Имеются препараты пролонгированного действия - комплексы суспендированного в масле витамина B_{12} .

Фолиевая кислота при дефиците витамина B_{12} не показана. Более того, лечение одной фолиевой кислотой без витамина B_{12} может ухудшить состояние больного, усилить неврологическую симптоматику. Лечение препаратами железа не требуется, если нет дефицита железа. После курса лечения необходим курс закрепляющей терапии: в течение 2 месяцев цианкобаламин вводят еженедельно, а затем постоянно 2 раза в месяц.

6. Фолиеводефицитные анемии

Анемии, обусловленные дефицитом фолиевой кислоты, независимо от причин этого дефицита сопровождаются появлением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов, панцитопенией, макроцитозом и гиперхромией эритроцитов, иногда психическими расстройствами.

Фолиевая кислота активна в виде производных тетрагидрофолиевой кислоты. У человека содержится 5-10 мг фолиевой кислоты в различных формах. В отличие от витамина B_{12} , запасы которого могут истощиться при нарушении его поступления в организм лишь за несколько лет, запасы фолиевой кислоты исчерпываются в течение 4 месяцев. Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 100-200 мкг и увеличивается во много раз при беременности, гемолитических анемиях. Общее количество поступающей фолиевой кислоты при полноценном питании составляет 500-600 мкг/сут. Фолаты широко представлены в различных пищевых продуктах, их много в печени, дрожжах, шпинате, мясе. Более 50% фолиевой кислоты может разрушиться при кулинарной обработке пищи. Фолиевая кислота всасывается в верхнем отделе тонкой кишки. Способность кишечника всасывать фолиевую кислоту намного превышает суточную потребность в витамине. Она участвует в синтезе пиримидиновых оснований, а вместе с коферментом витамина B_{12} - в синтезе тимидинмонофосфата и пуриновых оснований.

Этиология. Всасывание фолиевой кислоты нарушено у лиц, перенесших резекцию части тонкой кишки, особенно тощей, а также при тропической спру и целиакии. Дефицит фолиевой кислоты так же, как и дефицит витамина В₁₂, наблюдается при синдроме слепой петли. Дефицит фолиевой кислоты наблюдается у новорожденных при недоношенности.

Всасывание фолиевой кислоты нарушается у лиц, длительно принимающих противосудорожные препараты типа дифенилгидантоина (дифенин) и фенobarбитала (люминал), больных алкоголизмом.

Повышенный расход фолиевой кислоты при беременности может приводить к ее дефициту. Следует, однако, отметить, что у женщин, живущих в высокоразвитых странах, дефицит фолиевой кислоты во время беременности наблюдается в настоящее время редко. Он встречается при плохом питании и повышенной потребности в витамине, у беременных, страдающих гемолитической анемией и расходующих в связи с этим большое количество фолиевой кислоты, злоупотреблявших алкоголем до беременности.

Клинические проявления. Больные с дефицитом фолиевой кислоты жалуются на общую слабость, головокружение. В отличие от больных с дефицитом витамина В₁₂ боли в языке у них бывают редко. Парестезий и других признаков фуникулярного миелоза не наблюдается. Дефицит фолиевой кислоты встречается у детей, у молодых женщин. В отличие от дефицита витамина В₁₂ при недостатке фолиевой кислоты редко наблюдаются гистаминупорная ахилия, атрофический гастрит, хотя понижение желудочной секреции бывает часто.

Дефицит фолиевой кислоты приводит к мегалобластной анемии. Для этой анемии характерно появление в периферической крови макроцитоза, гиперхромии с анизоцитозом, пониженным количеством ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. В костном мозге обнаруживаются мегалобласты.

Изменения в нервной системе при дефиците фолиевой кислоты отличаются от таковых при витамин-В₁₂-дефицитной анемии. У лиц, страдающих эпилепсией, дефицит фолиевой кислоты приводит к учащению и утяжелению приступов. Это особенно важно, поскольку прием противосудорожных препаратов, включая люминал, может нарушать всасывание фолиевой кислоты. Отмечено, что дефицит фолиевой кислоты приводит к обострению шизофрении, более тяжелым клиническим проявлениям и меньшей эффективности терапии.

Лечение больных фолиеводефицитной анемией осуществляется препаратами фолиевой кислоты. Обычно не приходится прибегать к парентеральному введению фолиевой кислоты. Профилактика должна проводиться у беременных, страдающих наследственными и

приобретенными формами гемолитической анемии, талассемии. Рецидивы не наступают, если в период ремиссии проводится их профилактика.

7. Сидеробластные (сидероахрестические) анемии

Наследственные и приобретенные анемии, связанные с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема, называются сидеробластными (сидероахрестическими) анемиями. Они гипохромны, с высоким содержанием железа в организме и гемосидерозом органов. Наследственные анемии встречаются сравнительно редко, преимущественно у мужчин. Приобретенные чаще всего связаны с интоксикациями. Наиболее частой причиной приобретенного нарушения синтеза порфиринов является свинцовое отравление, а также дефицит витамина В₆.

Наследственные анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов.

Термин “сидероахрестическая анемия” в литературе впервые появился в 1957 г. Он не совсем удачен, поскольку при этой болезни главное нарушение касается не использования железа, а образования порфиринов. Вместо термина “сидероахрестические анемии” в настоящее время используется термин “сидеробластные анемии” или “анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов”.

Патогенез. Наследственное нарушение синтеза порфиринов чаще встречается у мужчин, так как наследование сцеплено с X-хромосомой. Реже отмечается аутосомно-рецессивный тип наследования (этот вариант анемий бывает и у женщин). Нарушение образования протопорфирина обуславливает невозможность связывания железа, и вследствие этого происходит накопление его в организме с развитием гемосидероза. Если железо поступает преимущественно в печень, то развивается ее цирроз, при отложении железа в поджелудочной железе возникает сахарный диабет. Накопление железа в яичках приводит к евнухоидизму, в надпочечниках – к надпочечниковой недостаточности. Отложение железа в мышце сердца обуславливает недостаточность кровообращения.

Клиническая картина. Клинические проявления патологии зависят от выраженности анемии. Жалобы обычно сводятся к слабости, повышенной утомляемости. С детства у больных обнаруживается умеренная гипохромная анемия, которая с годами углубляется. Появляются клинические признаки избыточного отложения железа в организме. Может развиваться выраженная мышечная слабость, иногда обнаруживаются признаки сахарного диабета. У части больных периодически появляются боли в животе, неприятные ощущения в области правого подреберья,

возможны одышка, отеки на ногах, сердцебиение. При объективном обследовании у части больных выявляется темная окраска кожи, обнаруживается увеличение печени, иногда селезенки.

Картина крови. Анемия в юности в большинстве случаев бывает сравнительно небольшой, но содержание гемоглобина постепенно снижается, иногда достигая 40–60 г/л. Цветовой показатель обычно резко снижен (0,4–0,6). Количество ретикулоцитов чаще всего в норме. Содержание тромбоцитов и лейкоцитов, лейкоцитарная формула нормальны до тех пор, пока не выявляются тяжелые изменения печени. В мазке резко выражены гипохромия, анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов. Содержание сывороточного железа повышено (62,7–98,5 мкмоль/л). Насыщение трансферрина у большинства больных составляет почти 100 %.

В *костном мозге* отмечаются резкое раздражение красного ростка, при специальной окраске выявляется большое количество сидеробластов, в большинстве эритрокариоцитов - гранулы железа кольцом окружают ядро. Такое расположение железа связано с тем, что при недостаточном включении железа в молекулу гема металл откладывается в митохондриях, где в норме происходит синтез гема из протопорфирина и железа. Макрофаги костного мозга содержат также много железа в виде ферритина (в основном в митохондриях).

Митохондрии, насыщенные железом, изменены не только морфологически, но и функционально. Избыток железа в митохондриях приводит к разобщению окисления с фосфорилированием и, вероятно, обуславливает внутрикостномозговую гибель эритрокариоцитов, а также неэффективный эритропоэз.

Лечение больных наследственной сидеробластной анемией следует начинать с попытки достичь ремиссии при помощи витамина В₆. При этом имеет значение не дефицит витамина В₆, а активизация ферментной реакции под влиянием избытка кофермента витамина В₆ – пиридоксальфосфата. Значительно эффективнее витамина В₆ пиридоксальфосфат. Он действует быстрее, чем витамин В₆. Для выведения железа из организма необходимо длительно применять десферал. Иногда само лечение десфералом приводит к ремиссии.

Прогноз удовлетворительный, если оказывает эффект витамин В₆ или пиридоксальфосфат и применяется десферал, и значительно хуже при поздно начатом лечении и необратимых изменениях, связанных с сидерозом органов.

Приобретенные сидеробластные анемии. При попадании большого количества свинца в организм развивается анемия, обусловленная, прежде

всего, нарушением образования порфиринов. Кроме того, при свинцовом отравлении повышается гемолиз эритроцитов в связи с нарушением структуры мембраны эритроцитов и активности некоторых ферментов эритроцита. Отравление вызывают растворимые соли свинца. Чаще оно наблюдается у лиц, имеющих контакт со свинцом на производстве (добыча свинцовых руд, выплавка свинца, производство аккумуляторов, белил, сурика, кабеля, изготовление дроби, пуль, полиграфическое производство).

Патогенез. Ведущий патогенетический фактор - нарушение синтеза порфиринов. Свинец блокирует сульфгидрильные группы в активных центрах двух ферментов, участвующих в синтезе гема: дегидразы δ -аминолевулиновой кислоты и гемсинтетазы. В результате в моче накапливается δ -аминолевулиновая кислота, а в эритроцитах - протопорфирин. В связи с нарушением синтеза гема увеличивается содержание сывороточного железа, оно откладывается в органах.

Кроме того, при свинцовом отравлении определенную роль играет повышенный гемолиз. Свинец фиксируется на мембране эритроцитов, нарушая активность Na-K-зависимой АТФ-азы, что приводит к снижению концентрации калия в эритроцитах и укорочению продолжительности их жизни. Скорее всего, поражение нервной системы при свинцовом отравлении также связано с нарушением синтеза гема и образования АТФ в нервной клетке.

Клинические проявления свинцового отравления сводятся к поражению нервной системы, желудочно-кишечного тракта и системы крови. Свинцовое отравление легкой степени вызывает астению, головную боль, головокружение, снижение памяти, плохой сон, боли в конечностях. Более тяжелое отравление приводит к выраженным расстройствам нервной системы, прежде всего к синдрому двигательного полиневрита. Поражаются преимущественно разгибатели кистей и пальцев рук, редко сгибатели. Иногда развиваются расстройства чувствительности, появляются признаки энцефалопатии, отмечаются нистагм, дизартрия, тремор. При тяжелом свинцовом отравлении повышается артериальное давление, иногда до высоких цифр.

Поражение желудочно-кишечного тракта зависит от тяжести интоксикации и проявляется от снижения аппетита при легкой интоксикации до резких схваткообразных болей в животе (свинцовые колики). Вид больного своеобразный – землистая бледность с сероватым оттенком, связанная как с анемией, так и со спазмом сосудов и отложением в коже порфиринов. Нередко выявляется свинцовая кайма на деснах в виде узкой лиловой полосы, в основном у передних зубов по краю десны.

Картина крови. Наблюдается гипохромная анемия (от умеренной до выраженной) и базофильная пунктуация эритроцитов. Содержание ретикулоцитов, как правило, повышено, а лейкоцитов не изменено. СОЭ в пределах нормы. В костном мозге увеличивается количество эритрокариоцитов, при окраске на железо обнаруживается много гранул железа, кольцом окружающих ядро. Содержание сывороточного железа увеличено.

Самым характерным биохимическим признаком свинцового отравления является увеличение содержания в моче δ -аминолевулиновой кислоты в десятки раз по сравнению с нормой, а порфибилиногена - всего лишь в 2–3 раза.

Лечение больных со свинцовым отравлением заключается в выведении свинца из тканей при помощи различных комплексонов (тетрацилин-кальций). Применение аденозинмонофосфата у больных со свинцовым отравлением и полиневритом ускоряет восстановление движений в конечностях.

8. Гемолитические анемии

Гемолитическая анемия возникает в случае, когда гемолиз эритроцитов преобладает над их образованием. Усиление гемолиза может быть обусловлено приобретенным или наследственным изменением структуры мембраны, стромы эритроцитов или молекулы гемоглобина, нарушением метаболизма эритроцита; повреждающим действием физических, химических и биологических факторов на мембрану эритроцитов; замедлением движения эритроцитов в межсинусных пространствах селезенки, что способствует их разрушению системой фиксированных макрофагов; усилением фагоцитарной активности макрофагов.

По *этиологии* различают:

1. Приобретенные гемолитические анемии:

- токсическая гемолитическая анемия. Она может быть обусловлена действием токсических веществ: соединений мышьяка, свинца; змеиным, пчелиным и грибным ядами; возбудителями инфекционных и паразитарных заболеваний (гемолитический стрептококк, малярийный плазмодий, анаэробы);

- иммунная гемолитическая анемия. Она может быть вызвана действием комплексов “антиген-антитело” при переливании видо-, группо- и резус-несовместимой крови; резус-несовместимостью матери и плода; образованием антител против собственных эритроцитов в результате соматической мутации иммуноцитов или при изменении антигенных

свойств эритроцитов под влиянием микроорганизмов, лекарств, вирусов;

- механическая гемолитическая анемия (механическое повреждение эритроцитов искусственными клапанами сердца или после применения аппарата искусственного кровообращения, маршевая гемоглобинурия).

2. Наследственные гемолитические анемии:

- мембранопатии;
- энзимопатии;
- гемоглобинопатии.

Иммунные гемолитические анемии - это большая гетерогенная группа заболеваний, общим для которых является участие антител или иммунных лимфоцитов в повреждении и преждевременной гибели эритроцитов или эритрокариоцитов. Иммунные гемолитические анемии подразделяют на 4 группы: изоиммунные, трансиммунные, гетерогенные (гаптеновые) и аутоиммунные.

При *изоиммунных (или аллоиммунных) гемолитических анемиях* антитела против антигенов эритроцитов больного или эритроциты, содержащие антигены, против которых у больного имеются антитела, попадают в организм больного извне. Это наблюдается при гемолитической болезни новорожденного, когда организм матери вырабатывает антитела, а через плаценту они проникают в кровоток ребенка. Другой пример аллоиммунной гемолитической реакции – гемолиз при трансфузии эритроцитов, не совместимых по системе АВО, резус-антигену или какой-нибудь другой системе.

Трансиммунные гемолитические анемии – это анемии, при которых антитела матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией, проникают через плаценту и вызывают гемолитическую анемию у ребенка. Эти антитела направлены против общего антигена эритроцитов, имеющегося у матери и ребенка.

Гетероиммунные (гаптеновые) гемолитические анемии связаны с появлением на поверхности эритроцитов больного нового антигена. Этот антиген может образовываться в результате фиксации к поверхности эритроцита лекарства (как правило, гаптена), которое получает больной (пенициллин, цепорин, сульфаниламидные препараты). У небольшого количества лиц вырабатываются антитела против этого вновь образованного, чужеродного для организма антигена. Они соединяются с этим антигеном, что приводит к активации комплемента и лизису клеток непосредственно в кровеносном русле либо к повышенному разрушению последних фагоцитами. Гаптен может быть также вирус, фиксированный на поверхности эритроцита. Антитела против вируса могут фиксироваться вместе с ним и привести эритроцит к гибели.

При *аутоиммунной гемолитической анемии* антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена, который иммунная система воспринимает как чужой и вырабатывает против него антитела. Аутоиммунные гемолитические анемии подразделяются в зависимости оттого, что становится объектом уничтожения – эритроциты периферической крови или их костномозговые предшественники. Все аутоиммунные гемолитические анемии делят на *идиопатические и симптоматические*. При симптоматических анемиях аутоиммунный гемолиз развивается на фоне каких-либо других заболеваний, которым свойственно осложняться аутоиммунными цитопениями (хронический лимфолейкоз, болезнь Вальденстрема, миеломная болезнь, лимфосаркома, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит, ревматоидный полиартрит, хронический активный гепатит, злокачественные опухоли различной локализации, иммунодефицитные состояния). Аутоиммунные гемолитические анемии без явной причины следует относить к идиопатическим.

9. Мембранопатии

Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов, называются мембранопатиями. Среди них наиболее часто встречается наследственный микросфероцитоз.

Наследственный микросфероцитоз, известный под названием *болезни Минковского-Шоффара*, - аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, связанное с дефектом белков мембраны эритроцитов, в результате чего нарушается ее проницаемость, и в клетку поступает избыточное количество ионов натрия. Это приводит к набуханию эритроцитов, нарушению способности деформироваться, отщеплению в селезенке части их поверхности, укорочению продолжительности их жизни и разрушению макрофагами селезенки.

Патогенез. В основе этой анемии лежит дефект структуры мембраны эритроцитов. Вначале считали главным нарушение структуры липидов, однако в дальнейшем было показано, что после спленэктомии содержание липидов становится нормальным, поэтому начались исследования белков мембраны эритроцитов. Было установлено, что у мышей с наследственным микросфероцитозом отсутствует белок мембраны - *спектрин*.

У больных с микросфероцитозом были обнаружены разнообразные изменения спектрина: нарушение структуры или резкое снижение количества спектрина. Кроме того, возможны нарушение связывания спектрина с другими белками мембраны или нарушение образования тетрамерной формы спектрина из димерной. По-видимому, микро-

сфероцитоз - не одно, а несколько заболеваний, имеющих схожую клиническую картину. Те или иные изменения в структуре мембранного белка ведут к повышенной проницаемости мембраны эритроцитов, пассивному проникновению через нее внутрь клетки ионов натрия. Сферическая форма эритроцитов и особенности структуры белка нарушают способность эритроцитов деформироваться в узких участках кровотока, например, при переходе из межсинусных пространств селезенки в синусы.

Повышенная способность селезенки разрушать микросфероциты обусловлена своеобразием селезеночного кровообращения. При микросфероцитозе определенная часть крови проникает в межсинусовые пространства. Там эритроциты подвергаются воздействию ряда неблагоприятных факторов. В межсинусовых пространствах снижена концентрация глюкозы и холестерина, что способствует еще большему набуханию эритроцита.

При прохождении через узкую щель такие эритроциты не могут деформироваться. Кроме набухания, имеет значение нарушение эластичности клеток. Это ведет к замедленному продвижению эритроцитов и их застою в селезеночных связках. В конечном итоге каждый эритроцит проходит через узкую щель, но при этом он может потерять часть поверхности. Теряя часть поверхности, эритроциты способны не гемолизироваться. Края оборвавшейся оболочки соединяются, эритроцит вновь поступает в кровяное русло. Способность эритроцита сохраняться, несмотря на дефект в оболочке, вероятно, физиологическое приспособление. Эритроцит теряет ядро, денатурированные частицы белка, гранулы железа, не теряя части оболочки. При микросфероцитозе частичная утрата оболочки клетки приводит к постепенному уменьшению диаметра эритроцита.

Для разрушения необходимо, чтобы эритроцит вновь попал в межсинусовое пространство и опять прошел через узкую щель в синус. Несколько таких оборотов приводят эритроцит к гибели. В большинстве случаев эритроциты проходят другим путем, минуя межсинусовые пространства, и погибают постепенно. Когда изменения в структуре оболочки эритроцитов достигают определенного уровня, они разрушаются макрофагами селезенки.

Клиническая картина. Как и при многих других формах наследственной гемолитической анемии, при микросфероцитозе происходит преимущественно *внутриклеточный гемолиз эритроцитов*. Это обуславливает клинические проявления болезни - желтуху, увеличение селезенки, анемию, склонность к образованию камней в желчном пузыре, соответствующие морфологические изменения эритроцитов и

ретикулоцитоз.

Наиболее тяжелые формы микросфероцитоза проявляются в подростковом периоде или у взрослых, а у детей его находят тогда, когда обследуют семьи пробандов. Если болезнь с детства имеет выраженные клинические проявления, то бывают деформации скелета, особенно черепа. У больных выявляются башенный квадратный череп, микрофтальмия, высокое небо, измененное расположение зубов. У ряда больных укорочены мизинцы.

Отмечается увеличение селезенки. Значительная часть больных жалуется на боли в правом подреберье, что связано с образованием билирубиновых камней в желчном пузыре и желчевыводящих путях - это одно из самых частых осложнений микросфероцитоза. Образование камней связано с высоким содержанием билирубина в желчи.

Картина крови. Выраженность анемии при микросфероцитозе различная, у значительной части больных она небольшая. Содержание гемоглобина - 90-100 г/л, а в период криза снижается до 40-50 г/л, особенно у маленьких детей. *Гемолитические кризы* чаще всего провоцируются инфекцией.

Морфологическая картина эритроцитов характеризуется склонностью к шарообразной форме и уменьшению диаметра. В нормальных эритроцитах видно центральное просветление, при микросфероцитозе оно отсутствует. Средний объем эритроцитов чаще всего остается нормальным. Толщина эритроцитов, как правило, увеличена. Содержание гемоглобина в эритроцитах нормальное или несколько выше нормы, цветовой показатель близок к единице.

Количество микросфероцитов бывает различным. У больных с признаками повышенного гемолиза большинство эритроцитов - микросфероциты. У родственников, не предъявляющих жалоб, чаще всего обнаруживается небольшой процент микросфероцитов. Следует, однако, помнить, что микросфероцитоз неспецифичен для микросфероцитарной гемолитической анемии. Он часто встречается при аутоиммунных гемолитических анемиях, иногда при наследственных дизэритропоэтических анемиях.

Содержание ретикулоцитов обычно нормальное, но иногда после гемолитического криза повышается до 50–60‰. Количество лейкоцитов чаще всего нормальное, в период кризов наблюдается лейкоцитоз, иногда с выраженным нейтрофильным сдвигом. Количество тромбоцитов остается в большинстве случаев нормальным.

Одним из проявлений наследственного микросфероцитоза является снижение *осмотической резистентности эритроцитов*. Гемолиз начинается

в концентрации, близкой к физиологическому раствору, иногда уже в 0,75% растворе поваренной соли гемолизируется 7–10% эритроцитов. Для микросфероцитоза характерен *спонтанный гемолиз эритроцитов после двухсуточной инкубации*. Если в норме разрушается 0,4–4,5% эритроцитов через 48 часов, то при микросфероцитозе 30–40% эритроцитов. Следует подчеркнуть, что оба описанных теста – понижение осмотической резистентности и повышение аутогемолиза, не строго специфичны для микросфероцитоза. Они нарушаются в такой же, а иногда и в большей мере при некоторых формах аутоиммунной гемолитической анемии, при наследственных анемиях, связанных с дефицитом ферментов в эритроците. Серьезную помощь в идентификации наследственного микросфероцитоза оказывает *метод кислотных эритрограмм*: отмечаются резкое удлинение гемолиза, смещение его максимума вправо.

Уровень гипербилирубинемии зависит от тяжести заболевания и периода обследования больного. При нормальном функциональном состоянии печени и сравнительно небольшом увеличении распада эритроцитов содержание билирубина может быть нормальным, а в период гемолитического криза оно сильно повышается.

Основным методом лечения больных наследственным микросфероцитозом является *спленэктомия*. Показаниями к спленэктомии являются постоянная или возникающая в виде кризов анемия, значительная гипербилирубинемия, появление болей в правом подреберье; отставание в развитии у детей. Спленэктомия не показана у лиц с полной компенсацией гемолиза. Прогноз болезни всегда хороший при вовремя выполненной спленэктомии.

10. Энзимопатии

Наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением активности того или иного фермента эритроцита, называются энзимопатиями (син.: ферментопатиями). Дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) - наиболее распространенная наследственная аномалия эритроцитов, приводящая к гемолитическим кризам, связанная с приемом ряда лекарств. Вне криза состояние большинства больных полностью компенсировано, хотя у отдельных лиц имеется постоянная гемолитическая анемия. Известно, что ряд лекарств, прежде всего, противомаларийные средства класса аминохинолинов, может вызывать у некоторых лиц острую гемолитическую анемию.

Этиология. Структурный ген и ген-регулятор, обуславливающие синтез Г-6-ФДГ, располагаются в X-хромосоме, поэтому наследование дефицита

активности этого фермента в эритроцитах всегда сцеплено с X-хромосомой, поэтому чаще этой патологией страдают мужчины.

Патогенез. Первый этап метаболизма лекарственного препарата в организме - его переход в активную форму, которая может вызвать изменения в структуре мембраны эритроцита. Активная форма лекарства вступает во взаимодействие с оксигемоглобином, при этом образуется некоторое количество перекиси водорода. Восстановленный при помощи глутатионпероксидазы глутатион обезвреживает какую-то часть перекиси водорода. Гемолитический криз возникает при дефиците восстановленного глутатиона.

При понижении активности Г-6-ФДГ, когда нарушено восстановление НАДФ, несмотря на нормальную активность глутатионредуктазы, нарушено восстановление глутатиона, так как отсутствует источник ионов водорода. Восстановленный глутатион не может противостоять окислительному действию обычных доз лекарства. Это приводит к окислению гемоглобина, к потере гема из молекулы гемоглобина, выпадению в осадок цепей глобина. Появляются тельца Гейнца. Селезенка освобождает эритроциты от телец Гейнца, при этом теряется часть мембраны эритроцитов, что приводит к их гибели.

Клинические проявления. Эксперты ВОЗ подразделяют различные варианты дефицита Г-6-ФДГ на 4 класса в соответствии с клиническими проявлениями и уровнем активности этого фермента в эритроцитах:

- 1-й класс – энзимопатии, которые сопровождаются хронической гемолитической анемией;
- 2-й класс – отсутствие гемолитической анемии вне криза и кризы, связанные с приемом лекарств;
- 3-й класс – легкие клинические проявления, связанные с приемом лекарств;
- 4-й класс – варианты без клинических проявлений.

Чаще всего снижение активности Г-6-ФДГ не дает клинических проявлений без провокации. В большинстве случаев гемолитические кризы начинаются после приема некоторых лекарств, в первую очередь сульфаниламидных препаратов (норсульфазол, стрептоцид, бисептол), затем противомаларийных средств (примахин, хинин, акрихин), нитрофурановых производных (фуразолидон, фурадонин, фурагин, 5-НОК, невиврамон), препаратов изоникотиновой кислоты (тубазид, фтивазид), ГОМК – препарата, используемого в анестезиологической практике. Препараты, вызывающие гемолитический криз, иногда называют “оксидантными лекарствами”. Это неверно, так как почти все указанные лекарства химически являются восстановителями, и, тем не менее, все

лекарства, способные вызывать гемолитические кризы, катализируют окислительную денатурацию гемоглобина молекулярным кислородом.

Гемолитические кризы при дефиците активности Г-6-ФДГ иногда возникают при инфекционных заболеваниях (грипп, сальмонеллез, вирусный гепатит) независимо от приема лекарств. Они могут быть спровоцированы ацидозом при сахарном диабете или почечной недостаточности.

Клинические проявления болезни могут возникать на 2–3-и сутки от начала приема лекарства. Вначале появляются легкая желтушность склер, темная моча. Если в этот период прекратить прием лекарства, то тяжелый гемолитический криз не развивается, в противном случае на 4-е или 5-е сутки может возникнуть *гемолитический криз* с выделением мочи черного, иногда бурого цвета, что связано с внутрисосудистым распадом эритроцитов. Содержание гемоглобина может снизиться на 20–30 г/л и более.

При тяжелом течении болезни повышается температура, появляются резкая головная боль, боли в конечностях, рвота, иногда понос. Возникает одышка, снижается артериальное давление. Часто увеличивается селезенка, иногда печень. В редких случаях массивный распад эритроцитов провоцирует развитие ДВС-синдрома, что в свою очередь может привести к блоку микроциркуляции в почках и острой почечной недостаточности.

Картина крови. В крови выявляется анемия с повышением количества ретикулоцитов, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов. При окраске эритроцитов кристаллическим фиолетовым в период тяжелого гемолитического криза обнаруживается большое количество телец Гейнца. В костном мозге выявляется резкое раздражение красного ростка. В сыворотке крови повышается содержание свободного гемоглобина, часто увеличено содержание билирубина за счет непрямого. В моче определяется гемоглобин, иногда гемосидерин.

Основой для диагностики Г-6-ФДГ-недостаточности является определение активности фермента у пробандов и их родственников.

Лечение больных, страдающих от недостаточности Г-6-ФДГ, следует проводить лишь при клинически выраженных признаках острого гемолиза эритроцитов. При постоянной гемолитической анемии, связанной с носительством вариантов дефицита активности Г-6-ФДГ, относящихся к I-му классу, иногда используется спленэктомия. При нетяжелых гемолитических кризах требуется отмена вызвавшего криз лекарства. Назначение рибофлавина способствует увеличению восстановленного глутатиона в эритроцитах, количество которого при гемолитических кризах снижено. Больным также вводят антиоксидантные средства – препараты витамина Е.

При выраженных признаках внутрисосудистого гемолиза, особенно при фавизме, необходима профилактика острой почечной недостаточности (применяют раствор гидрокарбоната натрия, что предупреждает развитие метаболического ацидоза, раствор эуфиллина – для улучшения почечного кровотока, раствор маннитола – для поддержания форсированного диуреза). Для профилактики ДВС-синдрома целесообразно назначить малые дозы гепарина под кожу живота. Эритроциты переливают только при резкой анемизации больного.

Профилактика гемолитических кризов сводится к тщательному изучению анамнеза у каждого больного, прежде чем назначать лекарства, способные вызвать гемолитический криз у лиц с недостаточностью Г-б-ФДГ. Лица с дефицитом Г-б-ФДГ практически здоровы. При соблюдении профилактических мер они могут быть здоровыми в течение всей жизни. Работоспособность у этих людей не страдает. Прогноз при острых гемолитических кризах зависит от быстроты отмены лекарственного препарата, вызвавшего гемолитический криз, возраста больного, состояния его сердечно-сосудистой системы.

11. Талассемии (наследственные гемоглобинопатии)

Талассемии – это группа заболеваний с наследственным нарушением синтеза одной из цепей гемоглобина. У больных наблюдается выраженная или незначительная гипохромная анемия, а содержание сывороточного железа в норме или даже повышено. Талассемия, при которой нарушается синтез β -цепи гемоглобина, называется β -талассемией (наследуется доминантно); при α -талассемии (наследуется аутосомно-доминантно) нарушается синтез α -цепи. Описаны также случаи γ -, δ -талассемии с нарушением синтеза соответствующих цепей гемоглобина. Чаще всего встречается β -талассемия.

Патогенез. В норме синтез цепей гемоглобина сбалансирован. При талассемии одна из цепей гемоглобина синтезируется в замедленном темпе или совсем не синтезируется, что приводит к нарушению баланса гемоглобиновых цепей. Цепь гемоглобина, которая синтезируется в избыточном количестве, агрегирует и откладывается в эритроцитах. С этим связана большая часть клинических проявлений талассемии.

При α -талассемии в большинстве случаев происходит делеция структурных генов, отвечающих за синтез α -цепи. Она кодируется четырьмя генами, расположенными в 11-й хромосоме. Делеция одного из 4 генов вызывает легкий дефицит α -цепи; делеция 2 генов – более выраженный дефицит, причем клиническая картина зависит и от того, в каких 2 из 4 генов произошла мутация. Если отсутствуют 3 гена, то у больных имеется

гемоглинопатия Н. Гемоглобин Н (HbH) состоит из 4 β -цепей. Он очень нестоек, агрегирует, и при этом развивается выраженная гемолитическая анемия с гемолизом эритроцитов в макрофагической системе печени и селезенки.

Значительно более сложен патогенез β -талассемии. При β -талассемии в связи с нарушением синтеза β -цепи глобина оказывается много свободных α -цепей. Если эти избыточные цепи не входят в состав фетального гемоглобина (HbF) и гемоглобина A₂ (HbA₂), то они нестабильны в растворе, агрегируют и выпадают в осадок. Эритроциты, содержащие HbF и HbA₂, подвергаются гемолизу. Избыточный синтез α -цепи является главной причиной неэффективного эритропоэза, что обусловлено гибелью эритрокариоцитов в костном мозге. Гибель эритрокариоцитов костного мозга приводит при гомозиготной форме болезни к выраженному малокровию.

Клинические проявления. Гомозиготная β -талассемия сопровождается значительным увеличением селезенки, желтушностью и сероватым оттенком кожи и слизистых оболочек, выраженной бледностью. Резкая гиперплазия кроветворного костного мозга приводит к нарушениям скелета (почти квадратный череп, уплощенная переносица, выступающие скулы, сужение глазных щелей). Дети физически развиваются плохо, у них снижена сопротивляемость различным инфекциям, нарушается половое развитие. Гетерозиготная β -талассемия протекает иногда бессимптомно.

Клинические проявления α -талассемии с поражением 2 генов, вероятно, зависят от того, какие гены поражены, и почти полностью повторяют гетерозиготную β -талассемию. Нередко обнаруживается увеличение селезенки, реже - печени.

Картина крови. При гомозиготной β -талассемии содержание гемоглобина снижается до 30–50 г/л. Обнаруживается выраженная гипохромия эритроцитов; цветовой показатель 0,5 и ниже. Содержание ретикулоцитов повышено, однако, раздражение красного ростка намного выраженнее (неэффективный эритропоэз). В костном мозге содержание сидеробластов увеличено.

Морфологически эритроциты гипохромные, резко выражен анизоцитоз, часто выявляются значительная мишеневидность эритроцитов (кодоциты), базофильная пунктуация. Осмотическая резистентность эритроцитов обычно повышена. Для гомозиготной β -талассемии характерно повышение уровня билирубина за счет непрямого и увеличение запасов железа. Избыточное отложение железа приводит к циррозу печени, сахарному диабету, кардиосклерозу и обуславливает недоразвитие вторичных половых признаков. При гетерозиготной β -талассемии гематологические показатели

изменены менее значительно, нежели при гомозиготной.

Для α -талассемии характерны умеренная гипохромная анемия с мишеневидными эритроцитами и эритроцитами с базофильной зернистостью, небольшое повышение уровня ретикулоцитов и резкое раздражение красного ростка костного мозга, небольшая гипербилирубинемия и повышение железа сыворотки, повышение осмотической резистентности эритроцитов. Однако в отличие от β -талассемии при α -талассемии не увеличивается количество фетального гемоглобина и гемоглобина A_2 . Обычно кровные родственники больного имеют такую же анемию. Гемоглинопатия H – один из вариантов α -талассемии. Она сравнительно нетяжелая, проявляется такими же гематологическими изменениями, что и другие виды талассемий.

Лечение больных гомозиготной β -талассемией. Так как проявления болезни определяются гипоксией и активным эритропозом в костях, где обычно кроветворения нет, проводят трансфузии эритроцитов с раннего возраста. Массивная трансфузионная терапия при талассемии не только улучшает общее состояние, но и уменьшает изменения скелета, сдерживает процесс увеличения селезенки, улучшает развитие детей, снижает частоту тяжелых инфекций. Терапия гомозиготной талассемии предусматривает обязательное применение десферала для выведения избытка железа (аскорбиновая кислота потенцирует действие десферала). Спленэктомия показана при значительном увеличении селезенки, присоединении лейкопении, тромбоцитопении.

В современной литературе есть работы о достижении полной ремиссии после трансплантации совместимого по системе HLA костного мозга больным с гомозиготной β -талассемией. При гетерозиготной β -талассемии гемотрансфузии не требуются. Спленэктомия производится крайне редко и лишь при очень большой селезенке.

Лечение больных, страдающих α -талассемией, практически не отличается от лечения гетерозиготной β -талассемии, за исключением гемоглинопатии H. Основным методом терапии гемоглинопатии H при выраженной анемии остается спленэктомия. В остальном, лечение гемоглинопатии H не отличается от лечения других видов талассемий.

12. Серповидно-клеточная анемия

Наиболее частой аномалией структуры гемоглобина является гемоглинопатия S. В случае гомозиготного носительства говорят о серповидно-клеточной анемии, а при гетерозиготном носительстве - о серповидно-клеточной аномалии. Серповидно-клеточная анемия

распространена в Центральной Африке, среди некоторых народов Индии, в Азербайджане и Грузии.

Феномен серповидности является следствием пониженной растворимости гемоглобина, отдавшего кислород. Гемоглобин А, лишенный кислорода, растворим вдвое меньше, чем гемоглобин А, насыщенный кислородом. Растворимость гемоглобина S при отдаче кислорода уменьшается в 100 раз. Это приводит к образованию геля. При микроскопии выявляются кристаллы, напоминающие по форме серповидные эритроциты, исчезающие после присоединения кислорода. Можно предполагать, что замена глутаминовой кислоты на валин в 6-м положении β -цепи глобина приводит к усилению связи одной молекулы гемоглобина с другой.

Клиническая картина гомозиготной формы гемоглинопатии S складывается из умеренной нормохромной анемии и тромботических осложнений. Болезнь начинает проявляться лишь через несколько месяцев после рождения, так как фетальный гемоглобин не содержит патологической β -глобиновой цепи.

Наиболее характерным симптомом серповидно-клеточной анемии у маленьких детей является поражение костно-суставной системы: резкая болезненность суставов, припухлость стоп, кистей, голеней. Эти изменения связаны с тромбозом сосудов, питающих кости. Больные чаще всего высокого роста, худые, с искривленным позвоночником. Они нередко имеют высокий башенный череп, измененные зубы, инфантилизм, иногда признаки евнухоидизма. Кровоизлияния в стекловидное тело и отслоение сетчатки нередко приводят к слепоте.

Тромбозы крупных сосудов вызывают инфаркты в почках, в легких; нередко тромбозы сосудов мозга. Селезенка у маленьких детей большая, однако, в дальнейшем она уменьшается, и после 5 лет спленомегалия наблюдается редко. Это связано с “аутоспленэктомией” в результате фиброза селезенки, часто поражаемой инфарктами. Печень также увеличена. У взрослых мужчин возможен приапизм.

Картина крови. Анемия в большинстве случаев сравнительно небольшая (содержание гемоглобина 60—80 г/л). Цветовой показатель близок к единице. В окрашенном мазке крови иногда выявляются серповидные эритроциты. Серповидность можно установить после наложения жгута на основание пальца. Содержание ретикулоцитов повышено, увеличено количество эритрокарицитов костного мозга, повышено содержание непрямого билирубина. СОЭ чаще всего в пределах нормы, так как серповидные эритроциты оседают медленнее, чем нормальные.

Иногда в период обострения суставного или легочного процесса у детей

развиваются тяжелые гемолитические кризы с появлением черной мочи, резким падением уровня гемоглобина, повышением температуры. В разгар инфекций или после них иногда развиваются апластические кризы с костномозговым разрушением эритрокариоцитов, исчезновением ретикулоцитов и уменьшением количества нейтрофилов. Большинство больных серповидно-клеточной анемией умирает в раннем детстве.

Клиническая картина гетерозиготной гемоглобинопатии S (серповидно-клеточной аномалии). Больные никогда не знают об этой аномалии, поскольку содержание гемоглобина и самочувствие у них нормальные. Единственным симптомом у некоторых больных служит гематурия, связанная с мелкими инфарктами почек. Содержание патологического гемоглобина в эритроцитах больных гетерозиготной формой гемоглобинопатии невелико, и клинические проявления болезни наблюдаются лишь в период гипоксии: в случае тяжелой пневмонии, во время анестезии. Тромбозы могут поражать любые органы. При электрофорезе гемоглобина определяются 2 большие фракции – гемоглобина А и гемоглобина S.

Часто встречается сочетание гетерозиготной формы серповидно-клеточной анемии с β -талассемией. Болезнь протекает значительно мягче, чем гомозиготная β -талассемия и гомозиготная форма серповидно-клеточной анемии. Прогноз при этой аномалии у большинства больных хороший.

Лечение больных, страдающих серповидно-клеточной анемией, – трудная задача. Взрослые больные с умеренно выраженной анемией нуждаются в лечении лишь в период тромботических кризов. Феномен серповидности уменьшается при гемодилиции и снижении концентрации гемоглобина в эритроцитах, поэтому рекомендуется прием достаточного количества жидкости внутрь, а при тяжелом состоянии – введение разведенного вдвое изотонического раствора хлорида натрия. Очень важна борьба с инфекцией, особенно у детей младшего возраста. Иногда проводят обменные трансфузии эритроцитов.

Лечения лиц гетерозиготных по гемоглобину S в большинстве случаев не требуется. Однако при кризах, возникающих у таких больных, терапия проводится по тем же принципам, что и серповидно-клеточной анемии.

13. Апластическая анемия

Апластические анемии - группа патологических состояний, при которых наряду с панцитопенией обнаруживается снижение кроветворения в костном мозге, но отсутствуют признаки гемобластоза. Апластическая анемия – не нозологическая форма, а синдром.

Этиология. Апластические анемии могут быть вызваны:

- ионизирующей радиацией, обуславливающей гибель стволовых клеток;
- приемом больших доз цитостатических препаратов;
- перенесенным острым вирусным гепатитом;
- приемом лекарств, которые у большинства людей никаких изменений крови не вызывают (левомицетин, бутадиион, бутамид, сульфацидiazин, триметадиион, букарбан, аминазин).

Кроме того, выделяют идиопатические формы апластических анемий. Они встречаются наиболее часто, причем даже при самом тщательном обследовании больного не удается выяснить причину болезни. Упоминание о том, что больной принимал какое-либо лекарство из указанных выше, не дает серьезных оснований считать это лекарство виновным в развитии аплазии.

Механизм развития аплазии после вирусной инфекции также недостаточно ясен. Наиболее вероятны 2 варианта поражения стволовой клетки: а) вирус поражает непосредственно стволовую клетку; б) антитела против вируса, фиксированного на стволовой клетке, вызывают гибель этой стволовой клетки. Аплазия развивается чаще после гепатита А или гепатита, не относящегося ни к группе А, ни к группе В. Описаны случаи аплазии после инфекционного мононуклеоза.

Патогенез. Принципиально возможны следующие механизмы развития апластической анемии:

- уменьшение количества стволовых клеток;
- внутренний дефект стволовых клеток;
- нарушение микроокружения, приводящее к изменению функции стволовых клеток;
- внешние гуморальные или клеточные воздействия, в основном иммунные, нарушающие нормальную функцию стволовой клетки.

Возможно, существует генетическая предрасположенность к данной патологии.

Клиническая картина идиопатической апластической анемии может быть разной. Иногда болезнь начинается остро и очень быстро прогрессирует, почти не поддается никакой терапии. Однако, чаще она начинается исподволь, больной адаптируется к анемии и обращается к врачу уже тогда, когда выраженность панцитопении значительная. Клиническая картина депрессии кроветворения складывается из анемии различной глубины, тромбоцитопении со всеми клиническими проявлениями тромбоцитопенического синдрома (кровоподтеки, петехиальные высыпания на коже, носовые, десневые кровотечения, меноррагии), нейтропении. Нередко следствием тяжелой нейтропении становятся

пневмония, отит, пиелит и другие воспалительные процессы. Иногда нагнаиваются гематомы, возможен сепсис. Анемия у больных связана как с нарушением образования эритроцитов, так и с кровотечениями.

При осмотре обращают на себя внимание выраженная бледность, кожные геморрагии. Характерны воспалительные изменения на слизистой оболочке рта, прямой кишки. При идиопатической форме болезни селезенка не пальпируется. Ее увеличение бывает при гемосидерозе в результате массивных трансфузий эритроцитов. Увеличение печени может быть связано с недостаточностью кровообращения при анемии.

В одних случаях болезнь прогрессирует быстро и в течении несколько недель или месяцев приводит к смерти, в других – протекает хронически, с периодическими обострениями и ремиссиями. Иногда наступает полное выздоровление.

Картина крови. Анемия выражена очень сильно, иногда гемоглобин снижается до 20–30 г/л. Анемия чаще нормохромная, макроцитарная. Содержание ретикулоцитов колеблется от 0 до 5 ‰. Тяжелые формы анемии сопровождаются исчезновением ретикулоцитов. Отмечается выраженная гранулоцитопения. Иногда количество гранулоцитов снижается до $0,2 \times 10^9$ /л (агранулоцитоз), при этом развиваются инфекционные осложнения. Иногда снижается абсолютное количество моноцитов. Абсолютный уровень лимфоцитов в большинстве случаев остается нормальным. Количество тромбоцитов всегда снижено, иногда не удается обнаружить их вообще: удлиняется время кровотечения, развивается геморрагический синдром. У большинства больных увеличивается СОЭ до 30–50 мм/ч.

В костном мозге уменьшается количество миелокариоцитов. Мегакариоциты могут полностью отсутствовать. Увеличено количество лимфоцитов, плазматических, тучных клеток. В костном мозге резко увеличивается количество железа, расположенного как в эритрокариоцитах, так и внеклеточно. При гистологическом исследовании костного мозга в одних случаях бывает полное исчезновение костномозговых элементов (панмиелофтиз), в других – наблюдаются небольшие очаги кроветворения на фоне значительного опустошения костного мозга.

Содержание железа сыворотки у большинства больных увеличено, насыщение трансферрина приближается к 100%, что обусловлено удлинением времени выведения железа из плазмы и снижением количества железа, включенного в эритроциты. Продолжительность жизни эритроцитов чаще всего укорочена. Диагностика апластической анемии возможна только после гистологического исследования костного мозга.

Лечение. В случае подозрения на связь апластической анемии с

индивидуальной непереносимостью лекарства необходима срочная отмена лекарства. При выраженной анемии с заместительной целью применяют трансфузии эритроцитной массы. При выраженном геморрагическом синдроме показано использование концентрата тромбоцитов. Иногда проводится лечение глюкокортикоидами, либо иммунодепрессантами (циклофосфан, метотрексат). До настоящего времени окончательно не решен вопрос о показаниях к спленэктомии.

Одним из основных методов лечения больных тяжелой апластической анемией остается трансплантация костного мозга от доноров, подобранных по системе HLA. Наиболее благоприятны трансплантации от однойщевых близнецов. В этих случаях иногда удается трансплантация без предварительной иммунодепрессии, обязательной перед трансплантацией костного мозга. Костный мозг обычно берут у братьев или сестер больного. Для профилактики отторжения используют циклофосфан. Одним из тяжелых осложнений трансплантации является вторичная болезнь “трансплантат против хозяина” в виде поражения кожи, печени, желудочно-кишечного тракта. Для профилактики отторжения и вторичной болезни используют иммунодепрессант циклоспорин А.

При помощи трансплантации костного мозга удастся помочь более чем половине больных тяжелой апластической анемией. Спленэктомия с последующим лечением анаболическими гормонами, антилимфоцитарным глобулином приводит к ремиссии почти у половины больных тяжелой анемией. Прогноз лучше при увеличении содержания ретикулоцитов, нормальном соотношении между фракциями в костном мозге, хотя бы небольшом количестве мегакариоцитов, и некотором эффекте от преднизолона. В этих случаях помогает уже одна спленэктомия.

14. Эритроцитозы

Эритроцитоз – гематологический симптом, сопровождающийся увеличением количества эритроцитов свыше $5 \times 10^{12}/л$. Исходя из этого определения понятия, деление эритроцитозов на первичные и вторичные требует особого понимания.

К первичным эритроцитозам относится только эритремия. Некоторые гематологи считают эту классификацию устаревшей, предполагая, что все эритроцитозы вторичны, а эритремия - это заболевание системы крови опухолевого характера, в развитии которого один из первичных симптомов - это увеличение общего количества эритроцитов в крови. Последнее обусловлено необратимой гиперплазией костного мозга в связи со

злокачественным перерождением клетки-предшественницы второго класса (родоначальницы эритро- и миелопоэза). Но изначально избыток роста наблюдается в эритроэне, что находит свое отражение в основном гематологическом симптоме – эритроцитозе. По происхождению этот эритроцитоз является абсолютным.

Вторичные эритроцитозы также можно разделить на абсолютные и относительные.

1. *Вторичные абсолютные эритроцитозы* обусловлены гиперпродукцией эритроцитов костным мозгом при гипоксии любого происхождения (хронические заболевания легких, заболевания сердечно-сосудистой системы, высотная болезнь). При исключении гипоксических эритроцитозов объектом исследования должны стать почки, т.к. при локальной ишемии почек (гидронефрозе, стенозе почечных артерий) развивается вторичный абсолютный эритроцитоз вследствие повышенного образования эритропоэтинов. Причиной абсолютного эритроцитоза является курение, что связано с повышением содержания в крови окиси углерода до 11% при норме 1%.

2. *Вторичные относительные эритроцитозы* – это гемоконцентрационные эритроцитозы, которые наблюдаются при обезвоживании организма (инфекционные заболевания, например, холера), при стрессе и псевдополицитемии. Среди вторичных эритроцитозов, относительный эритроцитоз встречается в 5 раз чаще, чем абсолютный.

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

1. Лейкоциты (общие сведения)

Термин “*лейкоцит*” больше относится к внешнему виду клеток (*leukos* с греч. – *белый*) в образце крови после центрифугирования. Лейкоциты представляют собой гетерогенную группу клеток, которые можно классифицировать по происхождению (миелоидные и лимфоидные) и по их функции (фагоциты и иммуноциты). В клинической практике лейкоциты обычно группируют в соответствии с морфологией клеточного ядра (полиморноядерные и мононуклеарные), а по наличию или отсутствию в цитоплазме специфических включений (зернистости) их делят на *гранулоциты* и *агранулоциты*. К гранулоцитам относятся нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, а к агранулоцитам – моноциты и лимфоциты.

Нейтрофильные лейкоциты составляют большую часть всех ядросодержащих клеток периферической крови (43-65%). Их диаметр

колеблется от 9 до 15 мкм. При сепсисе, после радиационного облучения или приема цитостатиков появляются макрогенерации – до 20 мкм в диаметре и более.

Зрелый нейтрофил характеризуется умеренно компактным ядром полисегментированной (3-5 сегментов) или палочковидной формы. Сегменты соединены перемычками ядерного вещества. Цитоплазма окрашивается в розовый цвет, наполнена мелкой (пылевидной) зернистостью, слабо воспринимающей азур и эозин, т.е. нейтральной (сиреневатый цвет). 1-2% сегментоядерных нейтрофилов у женщин содержат малый ядерный сегмент – тельце Барра (это вторая X-хромосома), или “барабанная палочка”, описанная Давидсоном и Смитом в 1954 г.

Эозинофильные лейкоциты крупнее нейтрофильных лейкоцитов, их диаметр достигает 12 мкм. Ядро часто состоит из 2 сегментов, реже - из 3 и более. Цитоплазма слегка базофильная, содержит крупную, ярко окрашенную эозином зернистость, дающую положительную оксидазную и пероксидазную реакцию. Основные, положительно заряженные, белки этих гранул окрашиваются в красный цвет (типа кетовой икры) из-за их высокого сродства к эозину. Они проходят те же стадии созревания, что и нейтрофилы. Созреванию эозинофилов способствуют интерлейкины 3 и 5. Эозинофилы играют особую роль в борьбе с паразитами и в контроле аллергии. Они способны к хемотаксису, фагоцитозу и обладают бактерицидной активностью. Эозинофильные гранулы содержат особую группу бактерицидных белков, включая эозинофильный катионный протеин, белковые кристаллы Шарко-Лейдена и эозинофильную пероксидазу.

Базофильные лейкоциты имеют размеры от 8 до 10 мкм, ядро широкое, неправильной лопастовидной формы. Цитоплазма содержит крупную фиолетовую или черно-синюю зернистость. В крупных цитоплазматических гранулах базофилов содержатся сульфатированные или карбоксилированные кислые белки, такие как гепарин, приобретающие синий цвет при окрашивании по Райту-Гимзе. Базофилы опосредуют аллергические реакции, особенно те из них, которые базируются на IgE-зависимых механизмах, выделяя гистамин. Содержание базофилов в крови не превышает 1%.

2. Развитие гранулоцитов

В костном мозге можно наблюдать 6 последовательных морфологических стадий созревания нейтрофилов: миелобласт, промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный и

сегментоядерный нейтрофил. Их предшественниками являются КОЕ-ГМ (колониеобразующая единица, гранулоцитарная-моноцитарная) и КОЕ-Г (колониеобразующая единица, гранулоцитарная).

Родоначальной клеткой элементов гранулоцитарного ряда является *миелобласт*. Его размеры колеблются от 12 до 25 мкм. Ядерно-цитоплазматическое отношение увеличено за счет больших размеров ядра. Ядро округлое, овальное или неправильной формы, базофильное; структура хроматина нежно-сетчатая, отчетливо выражены ядрышки (2-4). Цитоплазма базофильная, в некоторых клетках содержатся азурофильные гранулы и вишневого цвета тельца Ауэра. Гистохимически обнаруживаются гранулы пероксидазы и суданофильные гранулы, гликоген расположен диффузно. В нормальных условиях миелобласты обнаруживаются в костном мозге. Их содержание возрастает при острых миелолейкозах, а при лейкемических формах они встречаются в периферической крови.

Промиелоцит – клетка, развивающаяся из миелобласта. Ядро несколько более грубой структуры, но сохраняет ядрышки, цитоплазма более базофильна, вокруг ядра имеется светлая перинуклеарная зона. Наряду с азурофильной грануляцией может появляться специальная: нейтрофильная, эозинофильная или базофильная зернистость. В зависимости от наличия той или иной зернистости различают промиелоциты нейтрофильные, эозинофильные и базофильные. Промиелоциты обнаруживаются в крови при миелозах и лейкемоидных реакциях.

Миелоциты имеют диаметр от 12 до 20 мкм, круглое или овальное ядро, структура хроматина грубая, компактная, ядрышки не обнаруживаются. Цитоплазма содержит ту или иную специфическую зернистость. В зависимости от вида зернистости различают *миелоциты нейтрофильные, эозинофильные и базофильные*. В стерильном пунктате количество миелоцитов достигает 10-20%. В периферической крови они могут обнаруживаться в виде единичных экземпляров при лейкоцитозах с гиперрегенеративным ядерным сдвигом, при лейкемоидных реакциях миелоидного типа. Обычно они встречаются в крови при лейкемическом миелозе.

Метамиелоциты (или юные лейкоциты) – незрелые формы лейкоцитов, образующиеся из миелоцитов. Ядро имеет изогнутую бобовидную либо подковообразную форму. Цитоплазма оксифильна, иногда может содержать остатки базофильной субстанции. В зависимости от вида зернистости различают нейтрофильные, эозинофильные и базофильные метамиелоциты. В норме они отсутствуют в периферической крови, либо их содержание не превышает 0,5%, а появляются при лейкоцитозах с выраженным ядерным сдвигом, лейкемоидных реакциях миелоидного типа

и при миелозах.

Палочкоядерные лейкоциты образуются в костном мозге из метамиелоцитов путем дальнейшего уплотнения их ядра, но без образования отдельных сегментов. В норме их содержание в крови колеблется от 2 до 5%. Ядро имеет вид изогнутой палочки или буквы S. Увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов наблюдается при лейкоцитозах с ядерным сдвигом, лейкемоидной реакции миелоидного типа. Увеличение эозинофильных и базофильных форм характерно для хронического миелоза.

Созревание нейтрофилов сопровождается прогрессирующим снижением размеров ядра за счет конденсации хроматина и потери ядрышек, ядро приобретает характерную сегментацию. В цитоплазме накапливаются гранулы. *Первичные (азурофильные) гранулы* – включения синего цвета размером около 0,3 мкм; они содержат эластазу и миелопероксидазу. Впервые эти гранулы появляются на стадии промиелоцита. *Вторичные (специфические) гранулы* появляются на стадии миелоцита; они содержат лизоцим и другие протеазы. Окраска вторичных гранул обуславливает характерный нейтрофильный вид цитоплазмы.

Нейтрофилы непрерывно поставляются в кожу, слизистые оболочки и другие периферические ткани. Их ежедневный оборот составляет порядка 100 млрд. клеток. Большую часть своей 15-дневной жизни клетки нейтрофильного ряда проводят в костном мозге. Именно здесь происходит расширение пула нейтрофильных предшественников, особенно воспалительными цитокинами: гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ).

На пути к периферическим тканям нейтрофилы проводят примерно 10 часов, находясь в сосудистом русле, причем половина из них находится в активной циркуляции, а другая половина обратимо прилипает к эндотелиальной поверхности микрососудистого русла. Эти, так называемые *пристеночные клетки*, представляют собой запасной пул зрелых клеток, которые могут быть востребованы в случае инфекции или воспаления.

3. Функции нейтрофилов

Функция нейтрофилов заключается в защите организма от инфекции. Этот процесс включает хемотаксис, фагоцитоз и переваривание микроорганизмов. *Хемотаксис* – обнаружение и движение по направлению к микроорганизмам и очагу воспаления. Нейтрофилы имеют специфические рецепторы для C5a-компонента системы комплемента и протеаз,

выделяемых при повреждении тканей или при непосредственном бактериальном воздействии. Кроме того, у нейтрофилов есть рецепторы для *N-формильных пептидов*, выделяемых бактериями и поврежденными митохондриями. Они реагируют и на такие продукты воспаления, как лейкотриены (*LTB₄*).

Нейтрофилы продвигаются к очагу воспаления по градиенту хемотаксиса за счет сложного взаимодействия между молекулами на их поверхности и контррецепторами эндотелиальных клеток. Нейтрофилы катятся по эндотелиальной поверхности, замедляя свое движение относительно скорости потока крови. Это явление инициируется, когда поверхностные молекулы нейтрофила, известные как *L-селектины*, взаимодействуют с фукозильными и сульфатидильными остатками, расположенными на эндотелии.

P- и *E-селектины* – родственные молекулы, которые экспрессируются эндотелиальными клетками в ответ на выработку воспалительных цитокинов и связываются с молекулами клеточной поверхности нейтрофилов. Затем лейкоциты экспрессируют адгезивные молекулы интегринового суперсемейства – β_2 -*интегринами*, которые связываются с контррецепторами на эндотелиальных клетках (например, *ICAM-1* и *ICAM-2*). Локомоторная система, напоминающая сократительный аппарат мышцы, позволяющая нейтрофилу продвигаться по эндотелиальной поверхности к очагу воспаления, выпуская псевдоподии в направлении воспалительных хемотаксинов. При этом процессе белок гельзолин катализирует переход цитоплазматической актиновой решетки из состояния геля в состояние золя

Нейтрофилы распознают инородные организмы с помощью рецепторов к опсонинам (термин “опсонины” взят из греческого языка, что означает “подготовиться к обеду”). Фиксация сывороточного *IgG* и комплемента на бактериях делает их распознаваемыми для гранулоцитов. Нейтрофилы имеют рецепторы для F_c -фрагмента молекулы иммуноглобулина и продуктов каскада комплемента. Эти рецепторы инициируют процессы захвата, поглощения и адгезии инородных объектов.

Нейтрофилы поглощают опсонизированные микроорганизмы с помощью фагосом (цитоплазматические пузырьки). Эти пузырьки продвигаются от псевдоподий и сливаются с первичными и вторичными гранулами, в фагоцитах происходит взрывная активация гликолиза и гликогенолиза. При дегрануляции клетки содержимое гранул выбрасывается в фагосому, и выделяются ферменты деградаци: лизоцим, кислая и щелочная фосфатазы, эластаза и лактоферрин. В итоге, нейтрофилы разрушают бактерии, метаболизируя кислород с образованием

продуктов, токсичных для поглощенных микроорганизмов.

Оксидазный комплекс, генерирующий эти продукты, состоит из флавин- и гемосодержащегося цитохрома b_{558} . В этих реакциях используется *НАДФН*, а стимуляторами этих реакций являются *Г-6-ФДГаза* и другие ферменты гексозомонофосфатного шунта. В результате клетка генерирует супероксид и перекись водорода, которые выделяются в фагосому для уничтожения бактерий. Лактоферрин участвует в образовании гидроксильных радикалов, а миелопероксидаза, используя галоиды в качестве кофакторов, - в продукции гипохлорной кислоты (*НОСl*) и токсичных хлораминов. Активные формы кислорода токсичны как для микроорганизмов, так и для самой клетки, но благодаря тому, что они локализованы в фагоцитарной вакуоли, поражение других компартментов клетки незначительно.

Наряду с выработкой токсичных активных форм кислорода нейтрофилы обладают и другими механизмами бактерицидного действия: губительная для микроорганизмов кислая среда фагосомы; лизоцим, гидролизующий мукопептидную клеточную оболочку некоторых бактерий; вырабатываемые в фагосоме бактерицидные белки (*перфорины, дефензины*), изменяющие проницаемость клеток-мишеней.

4. Аномалии гранулоцитов

Морфологически идентифицируют следующие аномалии гранулоцитов:

1. *Токсическая зернистость* – это грубая, различной величины, темно-окрашивающаяся зернистость в цитоплазме сегментоядерных, палочкоядерных и юных форм. Она обнаруживается при гнойно-септических заболеваниях, дизентерии, крупозной пневмонии, воспалительных процессах, лейкомоидных реакциях миелоидного типа. Токсическая зернистость может предшествовать ядерному сдвигу, указывая на тяжесть заболевания, а иногда – на плохой прогноз. Токсическая зернистость является результатом физико-химических изменений белков цитоплазмы и коагуляции белка под влиянием инфекционного (токсического) агента.

2. *Вакуолизация цитоплазмы*. Вакуоли в цитоплазме наблюдаются при септических состояниях, пневмонии, дифтерии, лучевой болезни; нередко сочетаются с токсической зернистостью. Вакуоли рассматриваются как признак некробиоза и жировой дегенерации цитоплазмы. Иногда они выявляются при аномалии Джордана – семейной вакуолизации лейкоцитов.

3. *Тельца Деле (тельца Князькова-Деле)* – одиночные, реже 2-3 голубых тельца, расположенных в цитоплазме нейтрофилов между специфической

и нейтрофильной зернистостью. Они представляют собой, по мнению одних ученых, *РНК* из фрагментов шероховатого эндоплазматического ретикулула, а, по мнению других – коагулированные остатки базофильной цитоплазмы незрелых предстадий лейкоцитов. Тельца Князькова-Деле выявляются при окраске мазков крови азур II-эозином. Они обнаруживаются при некоторых инфекционных лейкоцитозах: скарлатина, пневмония, дифтерия, а также при сильной стрессовой реакции. Нередко они сочетаются с токсической зернистостью и вакуолями цитоплазмы.

4. *Тельца Ауэра (палочки Ауэра)* – образования в виде телец, кристаллов, прямых или изогнутых палочек различной длины вишнево-красного цвета (при окраске по Романовскому). Тельца Ауэра дают положительную реакцию на пероксидазу, оксидазу, липиды и *РНК*. Они обнаруживаются в цитоплазме 2-50% миелобластов крови и костного мозга при миелобластном лейкозе. Считают, что эти тельца представляют собой остатки ядерного хроматина или слипшейся азурофильной грануляции.

5. *Наследственная гигантская нейтрофилия* характеризуется тем, что 1-2% полиморфноядерных лейкоцитов в 2 раза больше нормы, ядра гиперсегментированы. Возможно появление гигантских нейтрофилов в периферической крови при лейкозах, острых и хронических инфекциях, гипофункции костного мозга, при анемии Аддисона-Бирмера и в течение первых суток после радиационного облучения. Размеры гигантских нейтрофилов колеблются от 20 до 35 мкм, а количество сегментов ядра доходит до 10-15, иногда обнаруживаются изолированные микроядра. Полагают, что они происходят из промиелоцитов и материнских миелоцитов, незрелых миелоцитарных элементов при подавлении их митотической активности.

6. *Гиперсегментированные нейтрофилы*. Это нейтрофилы, ядра которых имеют увеличенное количество сегментов – до 10-12, соединенных тонкой хроматиновой нитью, что рассматривается как признак дегенерации. Они обнаруживаются при анемии Аддисона-Бирмера, септических состояниях и лучевой болезни.

7. *Гипосегментированные полиморфноядерные нейтрофилы (Пельгеровская семейная аномалия)* описаны впервые Пельгером в 1928 г. Они характеризуются асегментацией и бисегментацией ядра гранулоцитов. Структура хроматина грубая, уплотненная, что нарушает способность ядра к сегментации. Такие круглоядерные или бисегментированные лейкоциты имеют все признаки зрелости по ядру и цитоплазме и отличаются от молодых костномозговых форм, ядра которых более крупные и имеют нежную структуру хроматина. Аномалия диагностируется случайно. Количество лейкоцитов при этой аномалии нормальное, пониженной

сопротивляемости к инфекциям не наблюдается. В основе гипосегментации лежит генетически наследуемый дефицит энзимов, ответственных за развитие нормальной ядерной дифференцировки.

8. *Тени Боткина-Гумпрехта* – неправильной формы образования, окрашивающиеся в красно-фиолетовые тона, образующиеся из разрушенных и раздавленных при изготовлении мазка крови клеток. Особенно часто тени Боткина-Гумпрехта обнаруживаются при хроническом лимфолейкозе.

9. *Кольцеобразные ядра* у нейтрофилов наблюдаются при тяжелом алкоголизме.

10. *Плазматические клетки* (плазмоциты). Их диаметр колеблется от 12 до 14 мкм, реже достигает 20 мкм, форма овальная, реже округлая. Ядро расположено эксцентрично, структура хроматина плотная, колесовидная. Цитоплазма интенсивно базофильная, иногда окрашивается в розовые тона (“пламенеющие плазмоциты”). Часто в цитоплазме могут содержаться вакуоли, и тогда она имеет как бы пенистую структуру. Плазмоциты в периферической крови обнаруживаются при кори, краснухе, сыпном тифе, инфекционном мононуклеозе, лейкозе, лучевой болезни и анафилактических состояниях. Они синтезируют антитела.

11. *Гистиоциты* имеют различную форму: вытянутую, хвостатую. Ядро расположено эксцентрично, овальной или неправильной формы, напоминающей ядро моноцита. Иногда в гистиоцитах обнаруживаются фагоцитированные клетки белой и красной крови, их осколки, зерна пигмента. Гистиоциты встречаются в периферической крови при септических инфекциях, сыпном и возвратном тифе, септическом эндокардите.

5. Агранулоциты

К агранулоцитам относятся моноциты и лимфоциты.

Моноциты – самые крупные клетки нормальной крови. Их диаметр колеблется от 12 до 20 мкм. Ядро большое, рыхлое с неравномерным распределением хроматина. Форма ядра самая причудливая: бобовидная, лопастовидная, подковообразная, реже округлая или овальная. Довольно широкая кайма цитоплазмы, окрашивающейся менее базофильно, чем у лимфоцитов, и имеющей дымчатый или сероватый оттенок. Моноциты являются производными *КОЕ-ГМ* (колониеобразующая единица, грануло-моноцитарная) и *КОЕ-М* (колониеобразующая единица, моноцитарная).

Моноциты проводят в кровотоке всего около 20 ч, а затем попадают в периферические ткани, где трансформируются в макрофаги

ретикулоэндотелиальной системы. Эти тканевые макрофаги представляют собой крупные клетки с эксцентрично расположенным ядром и вакуолизированной цитоплазмой, содержащей многочисленные включения. Моноциты и макрофаги – это долгоживущие клетки, функциональные особенности которых во многом схожи с таковыми у гранулоцитов. Они более эффективно захватывают и поглощают микобактерии, грибки и макромолекулы. Менее значительна их роль в фагоцитозе пиогенных бактерий.

В селезенке макрофаги ответственны за утилизацию сенсibilизированных и стареющих эритроцитов. Макрофаги играют важную роль в процессинге и представлении антигенов лимфоцитам в ходе клеточных и гуморальных иммунных реакций. Производство ими цитокинов и интерлейкинов, интерферонов и компонентов комплемента способствует координации сложных взаимодействий в интегрированном иммунном ответе. Содержание моноцитов в крови 4-8%.

Лимфоциты – это небольшие мононуклеарные клетки, координирующие и осуществляющие иммунный ответ за счет продуцирования воспалительных цитокинов и антигенспецифических связывающих рецепторов. Их диаметр колеблется от 7 до 9 мкм, а общее содержание – 27-44%. Ядро занимает большую часть клетки, имеет округлую, овальную или слегка бобовидную форму. Структура хроматина компактная, ядро производит впечатление глыбчатого. Цитоплазма в виде узкой каймы, окрашивается базофильно в голубой цвет. Иногда в цитоплазме выявляется азурофильная зернистость. Продолжительность жизни лимфоцитов колеблется в широких пределах – от нескольких часов до 300-400 дней и даже 5 лет. Лимфоциты подразделяются на 2 основные категории: *B-клетки* и *T-клетки*, и несколько менее многочисленных классов, например, естественные (“натуральные”, нормальные) клетки-киллеры.

Подгруппы лимфоцитов отличаются по месту их образования и эффекторным молекулам, которые они экспрессируют, но имеют общее свойство – способность опосредовать высокоспецифический антигенный ответ.

В процессе развития плода важнейшими лимфопоэтическими органами являются желточный мешок, печень и селезенка, а в постнатальном периоде – костный мозг и вилочковая железа, в которых происходит деление лимфоцитов до воздействия антигена. Вторичные лимфоидные ткани включают лимфатические узлы, селезенку и лимфоидные образования желудочно-кишечного и дыхательного трактов.

B-лимфоциты осуществляют экспрессию уникальных антигенных рецепторов – иммуноглобулинов – и запрограммированы на продукцию

их в большом количестве в ответ на антигенную стимуляцию. В-клетки образуются из стволовых клеток костного мозга, а их созревание происходит в основном в костном мозге. Иммунная система содержит большую популяцию отдельных клонов В-лимфоцитов. Каждый клон экспрессирует один уникальный антигенный рецептор, идентичный в основном иммуноглобулиновой молекуле, которую он будет синтезировать. Эти молекулы отличаются друг от друга и связываются только с ограниченным числом антигенов. Чрезвычайно большое количество индивидуальных клонов В-лимфоцитов обеспечивает удивительное разнообразие вырабатываемых антител. Зрелые В-лимфоциты находятся в основном в герминативных центрах коры лимфатических узлов и в белой пульпе селезенки. В-клетки составляют менее 20% циркулирующих лимфоцитов.

С помощью Т-хелперов и специализированных макрофагов (антигенпрезентирующих клеток) В-лимфоциты, рецепторы которых распознают антиген, пролиферируют и созревают. Образующиеся в результате этих процессов плазматические клетки продуцируют большое количество иммуноглобулинов строго определенной специфичности. Другие стимулированные В-лимфоциты становятся *В-клетками долговременной памяти*, сохраняющими информацию о ранее встречавшемся антигене; они быстро пролиферируют и продуцируют большое количество иммуноглобулина при повторной встрече с известным антигеном.

Т-лимфоциты играют ключевую роль в клеточном иммунитете. Сенсibilизированные Т-лимфоциты опосредуют гиперчувствительность замедленного типа, отторжение аллотрансплантата, болезнь “трансплантат против хозяина”, контактную аллергию, а также иммунитет против опухолей и внутриклеточных паразитов.

Клеточноопосредованный иммунитет обеспечивает уничтожение различных клеток непосредственно цитотоксическими Т-клетками. Он усиливается под воздействием цитокинов, которые вырабатываются в результате взаимодействия Т-клеток и макрофагов. Кроме того, Т-лимфоциты активно и избирательно участвуют в регуляции пролиферации В-клеток и продукции иммуноглобулинов.

Образовавшись из стволовых клеток костного мозга, Т-клетки обязательно проходят стадию развития в тимусе, в результате чего генерируются зрелые, функционально полноценные Т-клетки, экспрессируя антигены *CD2* (рецептор эритроцитов барана), *CD3*, *CD4*, *CD7*, *CD8* и Т-клеточный рецептор. Позже, когда они становятся клетками-хелперами или супрессорами, они переключаются соответственно на экспрессию либо *CD4*,

либо *CD8*.

Важнейшая функция селезенки в развитии *T*-клеток состоит в ликвидации аутореактивных *T*-клеток, которые способны распознавать антигены других нормальных клеток организма. В результате отбора в тимусе происходит элиминация этих клеток посредством ряда сложных процессов, приводящих к *апоптозу*, т.е. программированной гибели клеток.

T-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности антигенраспознающую структуру – *T*-клеточный рецептор. Для полной активации *T*-лимфоцита необходимы антигенпрезентирующие клетки, например, макрофаги. Они обрабатывают антигены, чтобы сделать их более иммуногенными, и представляют их *T*-клеткам вместе с рецепторами главного комплекса гистосовместимости. Поскольку *T*-клетки не связываются с антигенами, находящимися в растворе в свободном состоянии, активация *T*-клеток зависит от распознавания рецепторами антигена в сочетании с белками *HLA*.

Существует два класса *HLA*-белков: класс *I* и класс *II*. Протеины класса (*HLA-A*, *-B* и *-C*) опосредуют распознавание внутриклеточных антигенов, образующихся, например, при вирусной инфекции. Молекулы класса *I*, которые стабилизируют взаимодействие антигенпрезентирующих клеток с *T*-клетками, связываются с молекулами *CD8*, экспрессирующимися на клетках-супрессорах.

Белки класса *II* (*HLA-DP*, *-DQ* и *-DR*) распознаются *CD4*-антигенпрезентирующими *T*-хелперами. Они имеют особое значение для реакции на внеклеточные антигены (например, белки бактерий). Взаимодействие между *A*-клетками и *T*-клетками далее стабилизируется под воздействием *CD3*-комплекса и других лейкоцитарных молекул адгезии и антирецепторов.

T-клетки активируются при связывании антигена с *T*-клеточным рецептором в окружении *HLA*-молекул и *CD3*-молекул. Этот процесс связан с фосфорилированием тирозина и активацией протеинкиназы *C*. Эти события являются кульминационными в пролиферации клеток и экспрессии интерлейкина 2 (*ИЛ-2*) и других характерных белков. *ИЛ-2* играет важнейшую роль в аутокринном механизме активации *T*-клеток, хотя и другие цитокины (*ИЛ-3*, *ИЛ-4*, *ИЛ-6* и *ИЛ-7*) также играют существенную роль в этом процессе.

Клетки-хелперы, для которых характерна экспрессия антигена *CD4*, составляют большинство циркулирующих лимфоцитов. Их пролиферация и экспрессия *ИЛ-2* после взаимодействия *CD4* с молекулами *HLA II* класса существенно повышают экспрессию иммуноглобулинов *B*-клетками. Хелперы также усиливают ответ супрессорных *T*-клеток после

взаимодействия *CD8* с антигеном, представленным в сочетании с молекулами *HLA* класса *I* антигенпрезентирующими клетками.

Клетки, экспрессирующие *CD8*, составляют большую часть *супрессорных* и *цитотоксических Т-клеток*. Они уничтожают свои мишени, создавая поры в клеточных мембранах путем введения перфоринов и других токсических молекул.

К распространенным категориям лимфоцитов относятся *нулевые лимфоциты*, названные так из-за того, что они не экспрессируют антигены, характерные для *B-* или *T-клеток*. Эта группа клеток включает незрелые лимфоциты, коммитирование которых в *B-* или *T-*линию пока еще не произошло.

Естественные (нормальные, "натуральные") клетки-киллеры обладают свойством цитотоксичности без предварительной антигенной сенсibilизации. Цитотоксичность существенно усиливается под влиянием интерферонов. *НК-клетки* экспрессируют поверхностный антиген *CD16* и морфологически выглядят как большие гранулярные лимфоциты. Они атакуют аномальные клетки (поврежденные клетки; клетки, поврежденные вирусом; раковые клетки), выделяя цитолитические гранулы.

НК-клетки способны убивать непосредственно или за счет антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В результате этого антитело, связанное с клеткой-мишенью, привлекает *НК-клетки* посредством взаимодействия с их рецепторами, предназначенными для *Fc*-участка иммуноглобулина.

5. Качественные и количественные особенности лейкоцитов периферической крови

Качественные особенности. Различают двоякого рода качественные особенности лейкоцитов периферической крови: регенеративные и дегенеративные.

Регенеративные – появление в периферической крови молодых, незрелых форм лейкоцитов:

- увеличение палочкоядерных свыше 5%;
- появление метамиелоцитов (в норме их не более 0,5%), миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов;
- появление гигантских нейтрофилов (их диаметр колеблется от 20 до 35 мкм).

Дегенеративные изменения в ядре проявляются в виде вакуолизации, пикноза, лизиса, рексиса, гиперсегментации (более 5 сегментов), гипосегментации или асегментации.

Дегенеративные изменения в цитоплазме проявляются в виде токсической зернистости, вакуолизации, теней Боткина-Гумпрехта, телец Ауэра, телец Князькова-Деле.

Количественные изменения. Общее содержание лейкоцитов в 1 литре крови составляет $(4-9)10^9$, а процентное содержание различных видов лейкоцитов, именуемое *лейкоцитарной формулой*, имеет следующие значения: базофилы 0-1%, эозинофилы 2-5%, палочкоядерные нейтрофилы 2-5%, сегментоядерные нейтрофилы 47-65%, лимфоциты 25-30%, моноциты 4-8%. Возможно увеличение содержания лейкоцитов в единице объема крови (свыше $9 \times 10^9/\text{л}$), что получило название *лейкоцитоза*, и уменьшение (меньше $4 \times 10^9/\text{л}$) – *лейкопения*.

ЛЕЙКОЦИТОЗЫ

I. Общие сведения о лейкоцитозах и их классификация

Лейкоцитоз (leukocytosis, leukos – белый, cytos – клетка) – увеличение количества лейкоцитов (или их отдельных форм) более $9 \cdot 10^9/\text{л}$ при физиологических или патологических процессах. При лейкоцитозах также нередко выявляются качественные изменения лейкоцитов: регенеративные и дегенеративные с изменением их функциональных свойств (фагоцитарных, ферментативных, иммунных).

Принципы классификации лейкоцитозов.

I. По происхождению.

1. Физиологические лейкоцитозы. К ним относят пищеварительный (развивается через 2-3 часа после приема пищи), миогенный (после интенсивных физических нагрузок), лейкоцитоз новорожденных (в течение первых двух дней жизни и после продолжительного плача у грудных детей), предменструальный лейкоцитоз, лейкоцитоз у беременных, эмоциональный или стрессовый лейкоцитоз, после проведения физиотерапевтических процедур и рентгенологического обследования. Эти формы лейкоцитозов обычно не сопровождаются качественными изменениями лейкоцитов, о них необходимо помнить при проведении дифференциальной диагностики заболеваний.

2. Патологический лейкоцитоз. Является гематологическим симптомом самых разных заболеваний, патологических процессов и патологических состояний.

II. По механизму возникновения различают истинный (продукционный, реактивный), перераспределительный и гемоконцентрационный лейкоцитозы.

Истинный лейкоцитоз связан с абсолютным увеличением содержания лейкоцитов (всех или отдельных форм) в организме вследствие повышенной продукции их органами кроветворения. Причины этого – раздражение костного мозга и органов лимфоцитопозза микробными токсинами, продуктами распада тканей и лейкоцитов, интерлейкинами, колониестимулирующими факторами, гипоксией, из-за возбуждения центральной нервной системы, преобладания тонуса симпатической нервной системы, гиперсекреции адренокортикотропного гормона, соматотропного гормона, эстрогенов и глюкокортикоидов.

Перераспределительный лейкоцитоз связан с изменением соотношения пристеночного и циркуляторного пулов лейкоцитов крови в пользу циркуляторного (в норме 1:1), при этом абсолютного увеличения количества лейкоцитов в организме не происходит, и раздражение органов кроветворения минимальное. Причины перераспределения лейкоцитов – физическая

нагрузка, выброс катехоламинов, появление в кровотоке факторов хемотаксиса из небольшого очага поврежденных тканей, которые «заставляют» лейкоциты отойти от стенок посткапилляров и перейти в общий кровоток.

Гемоконцентрационный (ангидремический) лейкоцитоз связан с уменьшением содержания воды в кровеносном русле, что приводит к увеличению гематокритного числа. Характерным признаком такого лейкоцитоза является увеличение содержания в единице объема крови не только лейкоцитов, но и эритроцитов, гемоглобина, а также повышение вязкости крови и ухудшение ее реологических свойств. Причины обезвоживания организма – недостаточное поступление воды, либо усиленная ее потеря из организма (голодание, потоотделение, ожоги, диарея, рвота, сахарное и несахарное мочеизнурение).

Часто, при развитии патологических процессов и заболеваний все три механизма вносят свой вклад в развитие лейкоцитоза, тогда говорят о смешанной форме лейкоцитоза (например, при беременности, ожогах, кишечных токсикоинфекциях).

III. По преимущественному увеличению определенного вида лейкоцитов выделяют нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилия), эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилия), базофильный лейкоцитоз (базофилия), моноцитарный лейкоцитоз (моноцитоз) и лимфоцитарный лейкоцитоз (лимфоцитоз).

IV. По соотношению общего количества лейкоцитов и отдельных форм выделяют лейкоцитозы абсолютные и относительные. Абсолютный лейкоцитоз – абсолютное увеличение общего числа лейкоцитов в единице объема крови и увеличение процентного содержания одного из видов лейкоцитов в лейкоцитарной формуле. Относительный лейкоцитоз – нормальное или даже сниженное общее число лейкоцитов в единице объема крови при увеличении процентного содержания одного из видов лейкоцитов в лейкоцитарной формуле.

II. Виды патологических лейкоцитозов.

1. Нейтрофильный лейкоцитоз – увеличение количества нейтрофилов в единице объема крови свыше 65%.

Причины нейтрофилии:

- инфекции, вызванные стафилококками, стрептококками, менингококками, актиномицетами, грибковой флорой, спирохетами, вирусами бешенства и опоясывающего лишая;
- неинфекционное воспаление при ожогах, обширных оперативных вмешательствах, инфаркте миокарда, острой подагрической атаке,

гломерулонефрите, ревматизме, заболеваниях соединительной ткани, ущемлении грыжи;

- метаболические нарушения: диабетический кетоацидоз, преэклампсия, уремический перикардит;

- отравления свинцом, ртутью, камфарой, препаратами наперстянки, хинидином, ядами насекомых;

- острая кровопотеря, гемолиз;

- злокачественные образования, опухоли кроветворной ткани (миелолейкоз, истинная полицитемия);

- судороги, пароксизмальная тахикардия, назначение кортикостероидов, болезнь и синдром Иценко-Кушинга.

Патогенез нейтрофильного лейкоцитоза.

Нейтрофилия может быть результатом перемещения клеток из пристеночного пула в циркуляторный без увеличения общего количества лейкоцитов в организме – перераспределительная нейтрофилия. Причинами её обычно являются физическая нагрузка, стресс, введение адреналина и кортикотропина извне, судороги, пароксизмальная тахикардия, рефлекторная стадия острой кровопотери. Стимуляции костномозгового кроветворения не происходит, продолжительность лейкоцитоза 20-30 минут. Качественных изменений нейтрофилов не выявляется.

В том случае, если причиной нейтрофилии является бактериальная инфекция, массивное повреждение тканей, интоксикация, то происходит раздражение красного костного мозга, и в нем возрастает продукция лейкоцитов или отдельных их форм (нейтрофилов) – продукционная или истинная нейтрофилия. Чем сильнее раздражение костного мозга или чем выше потребность в нейтрофилах в очаге повреждения и воспаления, тем больше будет образовываться нейтрофилов и тем сильнее будут качественные изменения в лейкоцитарной формуле. Если потребность превышает возможности костного мозга, то в кровотоке начинают выходить и незрелые формы нейтрофилов – юные нейтрофилы в количестве более 1%, миелоциты и даже промиелоциты. Если возможности костного мозга исчерпаны, в кровотоке появляются дегенеративные формы нейтрофилов, что служит предвестником неблагоприятных исходов заболевания.

Иногда, при обезвоживании, массивной плазмопотере, кетоацидозе формируется третий вариант нейтрофилии – гемоконцентрационная, но, как правило, к ней быстро подключаются и другие механизмы.

По соотношению между молодыми и зрелыми нейтрофилами различают следующие разновидности ядерного сдвига влево (в сторону омоложения):

- лейкоцитоз нейтрофильный с простым или гипорегенеративным ядерным сдвигом. Отмечается увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов

свыше 5% на фоне нейтрофилии. Наблюдается при легком течении ряда инфекций и воспаления (катаральный аппендицит, ангина);

- лейкоцитоз нейтрофильный с регенеративным ядерным сдвигом. Он характеризуется увеличением процента палочкоядерных лейкоцитов и появлением метамиелоцитов. Наблюдается при пневмонии, скарлатине, дифтерии, рожистом воспалении. Количество лейкоцитов увеличивается до $25 \cdot 10^9/\text{л}$;

- лейкоцитоз нейтрофильный с гиперрегенеративным ядерным сдвигом характеризуется увеличением количества палочкоядерных и юных форм нейтрофилов и появлением единичных миелоцитов. Общее количество лейкоцитов возрастает до $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Появление подобного сдвига наблюдается при тяжелом течении инфекций, сепсисе;

- нейтрофильный лейкоцитоз с дегенеративным ядерным сдвигом влево характеризуется увеличением процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов и появлением значительного числа дегенеративных форм сегментоядерных нейтрофилов (токсическая зернистость, вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядра). Это отмечается при тяжелом течении заболеваний с неблагоприятным прогнозом и свидетельствует об истощении костного мозга;

- нейтрофильный лейкоцитоз с дегенеративным ядерным сдвигом вправо характеризуется появлением в периферической крови гиперсегментированных (более 5 сегментов) нейтрофилов. Наблюдается при анемии Аддисона-Бирмера, лучевой болезни.

Для количественной характеристики степени ядерного сдвига нейтрофилов применяют индекс ядерного сдвига (по Шиллингу). Он представляет собой отношение суммы всех молодых форм нейтрофилов (в процентах) к зрелым формам (сегментоядерным). В норме он равен 0,05-0,1. Увеличение этого индекса свидетельствует о раздражении костного мозга, повышении проницаемости костно-мозгового барьера для молодых нейтрофилов и ускоренном выходе их в циркуляцию. При тяжелой гнойно-септической патологии индекс может возрастать до 1,5-2,0.

2. Эозинофильный лейкоцитоз – увеличение содержания эозинофилов в лейкоцитарной формуле свыше 5% от общего количества лейкоцитов.

Причины эозинофилии могут быть разделены на несколько групп.

- заболевания соединительной ткани: ревматоидный артрит, эозинофильный фасциит, васкулиты, синдром эозинофилии-миалгии, дерматомиозиты;

- гельминтозы или глистные инвазии: аскаридоз, трихинеллез, шистосомоз, эхинококкоз, описторхоз и др.;

- новообразования. При этом выделяют эозинофилию при опухолевых поражениях кроветворной ткани (лейкозах) – миелолейкозе,

лимфогранулематозе, эозинофильном лейкозе, так и при опухолях других органов (паранеопластическая эозинофилия) – раке легкого, желудка, предстательной железы;

- аллергические заболевания – бронхиальная астма, поллинозы, анафилактический шок;

- идиопатическая гиперэозинофилия, простая эозинофилия Леффлера, лекарственная эозинофилия (на фоне приема антибиотиков, цитостатиков, нестероидных противовоспалительных препаратов);

- начало периода реконвалесценции сопровождается для многих инфекций нарастанием количества эозинофилов («розовая заря выздоровления»).

Патогенез эозинофильного лейкоцитоза.

Первичным стимулом для увеличения содержания эозинофилов в крови являются интерлейкины 3, 5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, выделяемые макрофагами в очаге повреждения при воспалении, аллергии, появлении опухолей и так далее. Эти цитокины обладают 2 видами эффектов. С одной стороны, они стимулируют выработку эозинофилов в красном костном мозге, приводя к продукционному лейкоцитозу. С другой – ингибируют запрограммированную гибель (апоптоз) тех эозинофилов, которые уже вышли в периферическую кровь, удлинняя срок их жизни. В дополнение к этому механизму подключается и перераспределительный – в очаге повреждения лимфоциты выделяют хемотаксины (эотаксины 1 и 2), которые привлекают эозинофилы и переводят их из пристеночного пула в циркуляторный. Эозинофилы сами являются источником множества биологически активных веществ. Выделяя цитокины, они регулируют течение воспаления в области повреждения тканей. После взаимодействия с комплексом антиген-антитело на поверхности гельминтов и простейших эозинофилы из своих гранул высвобождают катионные белки и протеолитические ферменты, осуществляя антигельминтную и противогрибковую защиту. Наличие в эозинофилах гистаминазы позволяет уменьшить повреждающие эффекты гистамина, а арилсульфатаза эозинофилов разрушает лейкотриены при бронхиальной астме, анафилактическом шоке. Эозинофилы обладают и способностью фагоцитировать комплексы антиген-антитело, элиминируя их и предупреждая дальнейшее повреждение тканей при аллергических заболеваниях. Однако необходимо помнить, что катионные белки, протеиназы, лизофосфолипазы, пероксидазы и эозинофильный нейротоксин не только действуют на клетки-мишени, но и на ткани организма-хозяина, повреждая их. Поэтому нежелательными последствиями гиперэозинофилии могут быть миокардиты при поллинозах, пневмонии при аскаридозе (из-за миграции личинок аскарид через дыхательные пути), энцефалиты при васкулитах.

3. Базофильный лейкоцитоз – увеличение содержания в крови базофилов более 1% от общего числа лейкоцитов. Причины базофилии: инфекционные заболевания (ветряная оспа, грипп, цитомегаловирусная инфекция, туберкулез), воспалительные процессы (язвенный колит, ревматоидный артрит), болезни системы крови (хронический миелолейкоз, эритремия, гемофилия, железодефицитная анемия), опухоли (молочной железы, легких), аллергические заболевания преимущественно немедленного типа.

Механизм развития базофилии чаще всего продукционный.

4. Моноцитоз – увеличение содержания моноцитов в лейкоцитарной формуле более 8%. Причины моноцитоза: бактериальные, вирусные и протозойные инфекции (туберкулез, бруцеллез, бактериальный эндокардит, сифилис, инфекционный мононуклеоз, лихорадка скалистых гор, малярия, риккетсиозы), опухоли системы крови (моноцитарный лейкоз), реконвалесценция после тяжелых инфекций, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), саркоидоз, болезни накопления.

Механизм развития моноцитоза при острых заболеваниях чаще всего перераспределительный, при длительно протекающих инфекциях, опухолях, аутоиммунных поражениях – продукционный (под влиянием колониестимулирующих факторов).

5. Лимфоцитоз – увеличение содержания лимфоцитов в лейкоцитарной формуле более 45%. Физиологический лимфоцитоз встречается у грудных детей и детей первых 4 лет жизни, а также после физической нагрузки. Причинами абсолютного патологического лимфоцитоза могут быть коклюш, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, сифилис; среди неинфекционных причин – опухолевые процессы системы крови (лимфолейкоз). Относительный лимфоцитоз может обнаруживаться при анемии Аддисона-Бирмера, апластической анемии, облучении малыми дозами ионизирующей радиации, вирусных гепатитах, краснухе, ветряной оспе и гриппе.

Интерпретация лейкоцитоза и лейкоцитарной формулы зависит от клинических симптомов, причины заболевания (инфекционная, неинфекционная), продолжительности и динамики лейкоцитоза, патогенеза лейкоцитоза у конкретного больного, характера качественных изменений лейкоцитов.

Типовые изменения со стороны белой крови при инфекционных болезнях зависят от стадии заболевания и могут проявляться следующим образом:

1. В разгар инфекции в крови преобладают, как правило, нейтрофилы.
2. Качественные изменения лейкоцитов в значительной степени зависят от тяжести инфекции и характера инфекционного агента (бактериальный, вирусный, паразит).

3. В фазу выздоровления отмечается уменьшение общего количества лейкоцитов, относительное увеличение содержания эозинофилов и лимфоцитов.

ЛЕЙКОПЕНИИ, АГРАНУЛОЦИТОЗ

1. Лейкопении

Термином “лейкопения” обозначают уменьшение абсолютного количества лейкоцитов в единице объема крови ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ (или 4000 в 1 мкл). Она может быть физиологической и патологической.

Физиологическая (конституциональная, безвредная, leukopenia i nnosens) лейкопения является практически нормой для негроидов и скорее исключением для европеоидов (регистрируется у 2-12% практически здоровых индивидов европеоидной расы). Однако и у тех, и у других она не сопровождается признаками иммунодефицита или подавления лейкопоэза и не снижает приспособительных возможностей организма.

Патологическая лейкопения является симптомом заболеваний системы крови, а также различных соматических и инфекционных заболеваний. Патологическая лейкопения может быть истинной и перераспределительной. *Истинная* лейкопения возникает при абсолютном уменьшении числа лейкоцитов в организме вследствие ограничения продукции клеток в костном мозге или ускорения их гибели. *Перераспределительная* лейкопения является следствием усиленной маргинации лейкоцитов, реже – перехода из крови в ткань.

С теоретической и практической точек зрения, наряду со снижением общего количества лейкоцитов, целесообразно различать уменьшение содержания отдельных видов лейкоцитов (базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов), каждое из которых может быть как *абсолютным*, так и *относительным*. При абсолютном снижении количества определенного вида лейкоцитов в анализе крови регистрируется уменьшение их процентного содержания на фоне нормального или сниженного общего количества лейкоцитов. При относительном снижении количества лейкоцитов определенного вида снижение их процентного содержания регистрируется на фоне повышенного общего количества лейкоцитов, то есть их доля от общего числа лейкоцитов в единице объема крови уменьшается относительно, вследствие абсолютного увеличения содержания лейкоцитов другого вида.

Абазофилия – отсутствие базофилов в мазке периферической крови – явление заурядное и само по себе еще не является признаком патологии, поскольку на долю базофилов в лейкоцитарной формуле приходится 0-1% (0-90 клеток в 1 мкл) и лишь свидетельствует о том, что при подсчете в данной сотне клеток базофила не оказалось. На общем количестве лейкоцитов абазофилия не отражается.

Эозинопения характеризуется абсолютным содержанием эозинофилов менее, чем 80 в 1 мкл (в норме – 80-450 клеток в 1 мкл), или относительным их содержанием менее 2%. Полное отсутствие эозинофилов в мазке периферической крови называется анэозинофилией. Длительная эозинопения или анэозинофилия может ослаблять противопаразитарный иммунитет, но скорее теоретически. Ее клиническое значение определяется прежде всего диагностической ценностью этого гематологического симптома: эозинопения характерна для агранулоцитоза (на фоне нейтропении), послеприступного периода атопических заболеваний, острых инфекций (кроме скарлатины), для септических состояний, для выраженного стресса, гиперкортицизма, острого лимфолейкоза. На общем количестве лейкоцитов ни эозинопения, ни анэозинофилия не отражаются.

Моноцитопения характеризуется снижением содержания моноцитов в единице объема крови (менее 4% в лейкоцитарной формуле или ниже $0,16 \times 10^9/\text{л}$; в норме – 160-720 клеток в 1 мкл). Моноцитопения наблюдается при острых инфекционных заболеваниях в разгар болезни, при тяжелых септических процессах, лучевой болезни, анемии Аддисона-Бирмера, при тяжелом течении туберкулеза; на общем количестве лейкоцитов моноцитопения существенно не отражается. Относительная моноцитопения практически всегда является следствием абсолютной нейтрофилии.

Лимфопения характеризуется содержанием в периферической крови лимфоцитов менее, чем 800 клеток в 1 мкл (в норме – 800-3150 клеток в 1 мкл) или $0,8 \times 10^9/\text{л}$ (абсолютная лимфопения), либо снижением процентного содержания лимфоцитов ниже 20% на фоне абсолютного увеличения содержания нейтрофилов (относительная лимфопения). Относительная лимфопения практически всегда является следствием абсолютной нейтрофилии. Абсолютная лимфопения может быть следствием недостаточного лимфопоэза в костном мозге, ускоренной гибели лимфоцитов в периферической крови, нарушением миграции, а также сочетанием названных механизмов.

Ограничение лимфопоэза чаще всего вызывается дефицитом белка (голодание, квашиоркор, преобладание процессов катаболизма, массивные потери белка с мочой, через раневую ожоговую поверхность и др.). К другим причинам ограничения лимфопоэза относятся лучевые поражения, применение

иммунодепрессантов, врожденные Т-клеточные и комбинированные иммунодефициты, миелоидные лейкомоидные реакции.

Ускоренная гибель лимфоцитов закономерна для инфекций, непосредственно поражающих эти клетки (лимфотропные вирусы кори, полиомиелита, ВИЧ). Потеря лимфоцитов наблюдается при свищах и дренировании грудного лимфатического потока, экссудативных энтеропатиях, тяжелой застойной сердечной недостаточности.

Нарушение миграции лимфоцитов играет ведущую роль в развитии лимфопении при стрессах и гиперкортицизме (глюкокортикоиды вызывают переход лимфоцитов в ткани и усиление апоптоза лимфоидных клеток). Кроме того, перераспределение лимфоцитов из крови в ткани может быть существенным при хронических инфекциях, сопровождающихся гиперчувствительностью замедленного типа и образованием гранулем (глубокие микозы).

Большая часть лимфопений являются приобретенными, то есть симптомом того или иного заболевания, развивающегося в течение жизни. Значительно реже встречаются врожденные лимфопении, связанные с генетическим дефектом иммунокомпетентных клеток. В этом случае лимфопения является симптомом того или иного Т-клеточного или комбинированного врожденного иммунодефицита.

Клиническое значение абсолютной лимфопении определяется прежде всего снижением иммунитета и диагностической значимостью данного гематологического симптома.

Нейтропения характеризуется содержанием в периферической крови нейтрофильных гранулоцитов ниже нижней границы (в норме – 2295-6090 сегментоядерных и 135-450 палочкоядерных нейтрофилов в 1 мкл) или менее 51 % в лейкоцитарной формуле (в норме – 51-67% сегментоядерных и 3-5% палочкоядерных нейтрофилов). Нейтропения - *наиболее частая причина развития лейкопений*, поэтому в клинике эти два термина (“лейкопения” и “нейтропения”) нередко употребляются как синонимы. Нейтропения может быть селективной (количество других лейкоцитов не меняется) и в рамках панцитопении (снижение содержания *всех форменных элементов крови*). Панцитопения развивается при мегалобластных анемиях, первичной костномозговой недостаточности, вторичной аплазии костного мозга на фоне его онкогематологического поражения, гиперспленизме. Нейтропения может быть врожденной (наследственной) и приобретенной.

Причиной развития *врожденных (наследственных)* форм нейтропений являются мутации в клетках гранулоцитарного ростка. Генетический дефект наследуется чаще по аутосомно-рецессивному, реже - по аутосомно-доминантному типу. Группа довольно разнородна по уровню поражения

гранулоцитарного роста и сочетанию пороков развития, а, следовательно, по клинике, течению, тяжести инфекционных осложнений, исходам и прогнозу. Ниже приводятся некоторые примеры наследственных нейтропений.

Синдром Костманна (постоянная наследственная нейтропения, младенческий агранулоцитоз). Причиной развития является мутация, обуславливающая нарушение дифференцировки клеток на стадии промиелоцитов. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Характеризуется практически полным отсутствием нейтрофилов, выявляемым сразу после рождения, микроцефалией, задержкой психомоторного развития, низкорослостью. С самого раннего возраста возникают повторные тяжелые гнойные инфекции (гнойнички на теле, оставляющие после себя рубчики, пневмонии, альвеолярная пиорея). Последний симптом настолько характерен, что сам по себе должен стать поводом для дальнейшего обследования с целью диагностики данного синдрома. Если дети не умирают в первые годы жизни, то в дальнейшем тяжесть инфекционных поражений несколько уменьшается, в периферической крови появляется небольшое количество нейтрофилов, то есть наступает относительная компенсация. По мнению некоторых авторов, при синдроме Костманна повышен риск заболевания миелолейкозом.

Синдром Швахмана-Даймонда-Оски характеризуется сочетанием врожденной мозаичной цитопении (нейтропения – в 100% случаев, апластическая анемия – в 15%, тромбоцитопения – в 9%), экзокринной панкреатической недостаточности, задержки физического и психомоторного развития, пороков развития (низкорослость, дизостоз, фиброз миокарда). Повышен риск развития лейкозов.

Синдром Чедиака-Хигаши - редкое наследственное нарушение функций цитоскелета нейтрофилов. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Расстройство полимеризации микротрубочек цитоскелета лейкоцитов ведет к задержке слияния фагосом с лизосомами в нейтрофилах и макрофагах и, как следствие, - к нарушению миграции и киллерного эффекта гранулоцитов и НК-клеток. Нарушается также хемотаксис лейкоцитов и выход их из костного мозга и сосудов. Больные с синдромом Чедиака-Хигаши – альбиносы, страдают фотофобией, повышенной кровоточивостью, пародонтозом, неврологическими нарушениями (нистагм, периферическая нейропатия), умственной отсталостью. У них отмечается гепатоспленомегалия и лимфоаденопатия. Однако определяющими нарушениями при синдроме Чедиака-Хигаши являются прогрессирующая панцитопения и частые тяжелые инфекционные осложнения. Больные, как правило, умирают, не дожив до 10 лет.

Доброкачественная наследственная нейтропения (семейная нейтропения Глассена) встречается чаще у выходцев из Среднего и Ближнего Востока. У негроидов эта особенность может считаться расовой (этническая нейтропения), так как присуща большинству здоровых индивидов. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Отмечается умеренная лейкопения ($2,0-2,5 \times 10^9/\text{л}$) при снижении процентного содержания нейтрофилов до 20-30%, что, однако, не нарушает противомикробного иммунитета и не требует лечения.

Причины развития приобретенных нейтропений весьма разнообразны:

1. *Вирусные* (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекции, краснуха, ветряная оспа, грипп и большинство ОРВИ), или *бактериальные инфекции* (коклюш, сальмонеллез, особенно брюшной тиф, риккетсиозы, возвратный тиф, лейшманиоз). При тяжелом и генерализованном течении некоторых бактериальных инфекций (стафилококковая, туберкулезная, менингококковая) нейтропения может развиваться после длительной нейтрофилии (“нейтропения истощения”);

2. *Аутоаллергия* к антигенам нейтрофилов (при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, гранулематозе Вегенера, синдроме Фелти, то есть при системных иммунопатологических заболеваниях с неорганоспецифическими аутоантителами, или же как изолированное расстройство – аутоиммунная нейтропения);

3. *Изоиммунный конфликт матери и плода* по антигенам нейтрофилов. Развивающееся при этом заболевание принципиально аналогично гемолитической болезни новорожденного, только причиной является несовпадение по гранулоцитарным, а не эритроцитарным антигенам матери и плода.

4. *Лейкоагглютинирующие антитела при лекарственном гаптенном поражении* (прием мерказолила, амидопирина, бисептола и др.);

5. *Токсическое (миелотоксическое) поражение* нейтрофилов разной степени зрелости (аминазин, цитостатики, алкоголь, гуморальные факторы, выделяемые злокачественными клетками, микотоксины – миелотоксические лизосомальные токсины плесневого происхождения);

6. *Клональные дефекты гранулоцитов*, укорачивающие их жизнь (болезнь Маркиафава-Микели);

7. *Дефицит незаменимых нутриентов* (белок, ионы железа, витамин В₁₂, фолиевая кислота);

8. *Метаболические расстройства* (кетоацидоз, гликогенозы, тезауризмозы).

Патогенез нейтропений. Точкой приложения этиологических факторов могут быть различные кинетические этапы нейтрофильных гранулоцитов

– от костного мозга до сосудистого русла. Поэтому принципиально различают 4 механизма развития нейтропений, каждый из которых далеко не однороден. Ниже приведена кинетическая классификация нейтропений (по В.А. Алмазову и соавт., 1981, с изменениями), иллюстрированная примерами заболеваний, синдромов и патологических процессов, при которых отмечается тот или иной механизм их развития.

1. *Нейтропении, обусловленные уменьшением продукции нейтрофилов в костном мозге.* В основе этой группы нейтропений лежит нарушение пролиферации, дифференцировки и (или) созревания стволовых гемопоэтических клеток. Оно может быть вызвано следующими механизмами:

- прямым воздействием на гемопоэтические стволовые клетки миелотоксических факторов (некоторые лекарственные препараты, ионизирующее излучение, бензол, алкоголь, микотоксины, гуморальные факторы, выделяемые злокачественными клетками, и др.). Подобный механизм лежит в основе миелотоксического агранулоцитоза, нейтропений при лейкозах и злокачественных опухолях;

- поражением гемопоэтических клеток вирусами (нейтропении при вирусном гепатите, инфекционном мононуклеозе и др.);

- поражением клеток-предшественников грануломоноцитопоэза Т-лимфоцитами, (нейтропении при коллагенозах, при некоторых формах аутоиммунных гипопластических анемий);

- увеличением темпов неэффективного лейкопоэза из-за дефицита различных веществ, необходимых для дифференцировки и созревания гемопоэтических клеток (нейтропении при B_{12} -, фолиевоедефицитных анемиях, нейтропении при железodefицитных анемиях, алиментарные нейтропении);

- уменьшением плацдарма гранулоцитопоэза из-за вытеснения гемопоэтических клеток лейкоэмическими клетками (нейтропении при лейкозах), злокачественными клетками (нейтропении при опухолях с метастазами в костный мозг), фиброзной тканью (нейтропении при миелофиброзах), патологическими макрофагами (при болезнях накопления);

- “внутренним” дефектом гемопоэтических стволовых клеток, суть которого не всегда ясна (нейтропении при хронической идиопатической гипопластической анемии, ночной пароксизмальной гемоглобинурии, анемии Фанкони, нейтропении Костманна, нейтропении при некоторых врожденных иммунодефицитах, при острых лейкозах);

2. *Нейтропении, обусловленные замедлением выхода нейтрофилов из костного мозга в кровь.* Замедление выхода нейтрофилов из костного мозга

может возникать из-за нарушения подвижности нейтрофилов, связанного с дефектом клеточной мембраны (синдром “ленивых лейкоцитов”, поражение мембраны нейтрофилов цитостатическими препаратами). В других случаях механизм нарушения выхода остается не ясен (наследственная нейтропения йеменских евреев, некоторые варианты семейных нейтропений, сочетающихся с гипогаммаглобулинемией).

3. *Нейтропении, обусловленные уменьшением времени циркуляции нейтрофилов в сосудистом русле.* Причиной уменьшения времени циркуляции нейтрофилов в сосудистом русле может быть:

- поражение нейтрофилов лейкоагглютинирующими антителами к антигенам нейтрофилов (острые гаптеносные агранулоцитозы, изоиммунная нейтропения новорожденных, нейтропении при системных иммунопатологических заболеваниях, нейтропении при переливаниях крови);

- поражение зрелых нейтрофилов Т-лимфоцитами (некоторые формы хронических нейтропений);

- усиление разрушения нейтрофилов при заболеваниях, сопровождающихся увеличением количества циркулирующих иммунных комплексов (аутоиммунные заболевания, лимфомы, лейкозы, опухоли и др.);

- повышенное разрушение нейтрофилов в селезенке, то есть гиперспленизм (нейтропении при циррозе печени со спленомегалией, нейтропении при синдроме Фелти и других системных иммунопатологических заболеваниях, сопровождающихся спленомегалией, лейкозах, протекающих со спленомегалией, гемолитических анемиях, хронических инфекциях, сопровождающихся спленомегалией, болезнях накопления);

- укорочение срока жизни нейтрофилов из-за их функциональной неполноценности (нейтропении при мегалобластных и гипопластических анемиях, синдроме Чедиака-Хигаси);

- разрушение нейтрофилов токсическими факторами инфекционного происхождения (нейтропении при сальмонеллезах, риккетсиозах, лейшманиозе, “нейтропения истощения” при длительном генерализованном течении стафилококковой, менингококковой, туберкулезной инфекций, нейтропения при обширных воспалительных процессах).

4. *Нейтропении, связанные с перераспределением нейтрофилов внутри сосудистого русла* (из пула циркулирующих гранулоцитов в пул маргинальных нейтрофилов). Подобный механизм развития нейтропений возможен при шоке, ознобах, физической нагрузке, невротических состояниях, многих наследственных нейтропениях, при заболеваниях,

сопровождающихся спленомегалией, после гемодиализа, при острой малярии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и др.

Таким образом, механизмы развития нейтропений при различных клинических ситуациях существенно различаются. В то же время возможно сочетание нескольких механизмов нейтропении при одной и той же патологии. Так при гипопластической анемии нарушается не только продукция нейтрофилов в костном мозге, но и ускоряется деструкция их на периферии. При иммунном агранулоцитозе появляются антитела не только против зрелых нейтрофилов, но и против стволовых клеток, следовательно, происходит ускорение разрушения нейтрофилов на периферии и уменьшение продукции их в костном мозге. При мегалобластных анемиях нейтропения связана и с нарушением продукции нейтрофилов, и с сокращением сроков циркуляции их в сосудистом русле. При синдроме Фелти нейтропения может быть обусловлена тремя механизмами: увеличением деструкции нейтрофилов в селезенке, перераспределением нейтрофилов внутри сосудистого русла и уменьшением их продукции в костном мозге. *Выяснение ведущего механизма (механизмов) нейтропении в каждом конкретном случае необходимо врачу для выбора рациональной терапии.*

2. Агранулоцитоз

В настоящее время не существует общепринятой границы между бессимптомными нейтропениями и агранулоцитозом. Большинство авторов условно принимают за агранулоцитоз уровень гранулоцитов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$ или общее количество лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Нейтропения при агранулоцитозе может быть селективной (снижено содержание в единице объема крови только гранулоцитов) и неселективной (сочетание нейтропении с тромбоцитопенией, анемией). Во избежание терминологической путаницы термин “агранулоцитоз” принято использовать только для обозначения *клинико-гематологического синдрома*, характеризующегося острым началом, инфекционными осложнениями и резким (менее 750 в 1 мкл) снижением числа гранулоцитов в периферической крови. Термины “лейкопения”, “нейтропения” и “гранулоцитопения” используются для обозначения соответствующих изменений клеточного состава крови, то есть лишь как *гематологический симптом*. Клинико-гематологические проявления агранулоцитоза однотипны у разных больных, однако этиология и патогенез этого синдрома далеко не однородны.

Этиология агранулоцитозов. Чаще всего развитие агранулоцитоза связано с приемом *лекарственных препаратов*. При приеме одних

(левамизол, дифенин, новокаиномид, этакриновая кислота) агранулоцитоз наблюдается очень редко и, вероятно, должен быть отнесен к казуистике. При приеме других препаратов развитие агранулоцитоза является *закономерным*, следовательно, может и должно быть предусмотрено врачом. К числу этих препаратов относятся, в первую очередь, цитостатические средства, поскольку развитие цитопении связано с основным механизмом их действия. Однако чаще всего “виновниками” развития агранулоцитоза становятся производные фенотиазина, антитиреоидные препараты, сульфаниламиды, в том числе и противодиабетические, нестероидные противовоспалительные средства, барбитураты, туберкулостатики, антибиотики, инсектициды и др. Интересно, что при приеме этих медикаментов отсутствует прямая зависимость между дозой препарата и выраженностью лейкопении, хотя риск ее развития, безусловно, возрастает с увеличением суммарно принятой дозы.

В специальной литературе дискутируется вопрос о *вирусах* как возможном этиологическом факторе агранулоцитоза, однако убедительных доказательств в пользу такой точки зрения пока нет.

В то же время далеко не всегда удается четко связать развитие агранулоцитоза с определенным экзогенным воздействием. В этих случаях принято говорить о так называемом *идиопатическом агранулоцитозе*. Высказывается предположение о решающей роли генетических факторов в развитии данного вида агранулоцитоза. Не случайным, по-видимому, является тот факт, что как медикаментозные, так и идиопатические агранулоцитозы чаще встречаются у женщин. Возможно, это связано с более высокой концентрацией в крови мужчин андрогенов, оказывающих стимулирующее действие на кроветворение. Вот почему в организме женщин действие различных гранулоцитопенических факторов может проявляться более отчетливо.

Патогенез агранулоцитозов. Развитие тяжелой гранулоцитопении, протекающей с клиническими проявлениями синдрома сниженной бактериальной резистентности, может быть обусловлено двумя механизмами: *нарушением продукции нейтрофилов* в костном мозге и *усилением их деструкции* в периферической крови. В соответствии с этим положением различают миелотоксический и иммунный агранулоцитозы.

В основе миелотоксического агранулоцитоза лежит угнетение гранулоцитопоэза под влиянием миелотоксического экзогенного фактора. В качестве последнего чаще всего выступают лекарственные цитостатические средства (агранулоцитоз как один из синдромов цитостатической болезни), ионизирующее излучение (агранулоцитоз как один из синдромов лучевой болезни), аминазин. Аминазиновый

агранулоцитоз считается классическим миелотоксическим агранулоцитозом.

Частные механизмы миелотоксического действия перечисленных этиологических факторов существенно различаются, однако конечный эффект принципиально сводится к угнетению клеточного метаболизма и, как следствие, угнетению пролиферативной активности гранулоцитарных элементов с развитием гипоплазии гранулоцитопоэза. К характерным особенностям миелотоксического агранулоцитоза относятся: более медленное (по сравнению с гаптеновым) развитие, отсутствие признаков иммунологической сенсibilизации против лекарства как гаптена или против нейтрофилов, дозозависимый характер реакции, сочетание с анемией и тромбоцитопенией (неселективная нейтропения).

Вероятность развития миелотоксического агранулоцитоза существенно больше у лиц с определенными (чаще наследственными) дефектами ферментных систем самих гранулоцитарных элементов или клеток, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов (например, гепатоцитов). Тяжесть миелотоксического агранулоцитоза и исход во многом зависят от уровня дифференцировки клеток гранулоцитарного ростка, ставших точкой приложения этиологического фактора. Если страдают преимущественно родоначальные клетки, то вероятнее, что процесс будет протекать тяжело, а гипоплазия гранулоцитарного ростка будет необратимой. Если же пул стволовых клеток остается сравнительно интактным, а страдают преимущественно созревающие и зрелые клетки, то возможно полное восстановление гранулоцитопоэза и выздоровление больного.

Иммунный агранулоцитоз представляет собой синдром ряда самостоятельных заболеваний, при которых *преждевременная гибель гранулоцитов обусловлена появлением антител*. В зависимости от типа иммунной реакции принципиально различают 2 варианта иммунного агранулоцитоза: аутоиммунный и гаптеновый.

Аутоиммунный агранулоцитоз встречается при системных иммунопатологических заболеваниях (гранулематозе Вегенера, болезни Шенлейна-Геноха и других васкулитах, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, синдроме Фелти) или же как изолированное расстройство – аутоиммунная нейтропения. При всех этих аутоиммунных заболеваниях и синдромах *нейтрофилы становятся объектами аутоаллергии*, однако при иммунопатологических васкулитах и синдроме Фелти антитела являются строго антинейтрофильными, а при ревматоидном артрите и системной красной волчанке – неорганоспецифическими.

Мишенями аутоантител становятся различные антигены нейтрофилов:

миелопероксидаза, лактоферрин, белки цитоскелета, компоненты хроматина и еще ряд антигенов, пока не идентифицированных. Проникая в цитоплазму живых нейтрофилов, антитела угнетают их функции и вызывают цитоллиз. Кроме того, усиливается фагоцитоз нейтрофилов мононуклеарами в тканях, селезенке и костном мозге. Клинически это проявляется нейтропенией и снижением фагоцитарной защиты. Особенностью гематологической картины аутоиммунного агранулоцитоза является “дцитоллиз” или “панцитоллиз”, то есть сочетание аутоиммунного агранулоцитоза с аутоиммунным тромбоцитозом и (или) аутоиммунным лизисом эритроцитов (неселективная нейтропения).

При аутоагрессивных заболеваниях возможен также иммунокомплексный механизм развития агранулоцитоза. Он заключается в образовании циркулирующих иммунных комплексов антитела с антигеном (гаптен+белок) при участии комплемента. Дело в том, что на поверхности гранулоцитов есть присоединяющие комплекс рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина и C₃-компоненту комплемента, а антигенами в иммунных комплексах при аутоагрессивных заболеваниях могут быть антигены клеток крови.

Гаптенный агранулоцитоз развивается как проявление *гиперчувствительности к ряду гаптенов, чаще медикаментов*, способных соединяться в организме с белком, становиться полноценным антигеном и вызывать образование антител (лейкоагглютининов, лейколизинов), реагирующих с антигеном на поверхности гранулоцитов. К числу таких лекарственных препаратов относятся амидопирин, фенацетин, ацетилсалициловая кислота, бутадиион, индометацин, изониазид, бисептол, метициллин, левамизол и др. Характерными особенностями гаптенного агранулоцитоза являются: быстрое развитие, отсутствие зависимости между дозой лекарства и степенью риска и тяжести нейтропении, провокация малыми дозами лекарств у пациентов, переносящих синдром повторно, наличие лейкоагглютинирующих антител в крови.

Причины и механизмы развития идиопатического агранулоцитоза до настоящего времени не выяснены. Высказываются предположения о роли иммунологических нарушений в их происхождении, наследственных дефектов ферментных систем гранулоцитов, на фоне которых даже минимальные воздействия (вирусная или бактериальная инфекция, химические агенты) могут приводить к угнетению пролиферации, дифференцировки или неэффективной гранулоцитопозу, возможно, опосредованно, через депрессию факторов, регулирующих эти процессы.

Клиническая картина агранулоцитоза. Независимо от причины и механизма развития, агранулоцитоз проявляется характерным

симптомокомплексом, связанным со снижением резистентности к бактериальной и грибковой инфекции. Как правило, инфекция носит локальный, но тяжелый характер со склонностью к деструкции и некрозу. Поражаются, в первую очередь, слизистые оболочки рта, глотки, носа, иногда глаз и половых органов (мукозит). Характерно развитие ангины, глоссита и пневмонии. Позднее могут присоединиться энтерит, некротическая энтеропатия, пиодермия, анаэробная флегмона клетчатки малого таза и поверхностные микозы. Состояние больного, как правило, среднетяжелое или тяжелое, наблюдаются субъективные и объективные симптомы интоксикации, лихорадка. Возможна генерализация инфекции и развитие сепсиса. Причиной летального исхода являются именно инфекционные осложнения.

Вероятность и скорость развития, а также тяжесть инфекции зависят от длительности агранулоцитоза и его глубины. Так в течение 2-3 дней агранулоцитоз может иногда и не сопровождаться клиническими признаками инфекции, при длительности агранулоцитоза больше недели вероятность инфекции становится очень высокой, а “двухнедельный” агранулоцитоз всегда сопровождается тяжелыми инфекционными поражениями. Если содержание гранулоцитов не ниже $0,75 \times 10^9/\text{л}$, что чаще встречается при аутоиммунном механизме агранулоцитоза, то инфекции может не быть в течение 2-3 недель. Если же гранулоциты в периферической крови вовсе отсутствуют, что чаще бывает при гаптеновом механизме агранулоцитоза (изолированные “нули” гранулоцитов – отличительный признак гаптенового агранулоцитоза), то инфекция практически обязательна уже в первые дни болезни.

Периферическая кровь. Картина крови при гаптеновом агранулоцитозе характеризуется изолированным уменьшением количества гранулоцитов и моноцитов вплоть до полного их исчезновения (изолированные “нули” гранулоцитов). Выход из гаптенового агранулоцитоза сопровождается появлением в крови плазматических клеток, единичных миелоцитов. Одновременно с ними, а иногда на день раньше возникает моноцитоз, затем бурно растет процент содержания гранулоцитов.

Картина крови при аутоиммунном агранулоцитозе в принципе такая же, как при гаптеновом, однако *степень выраженности* нейтропении, как правило, меньше. Поскольку аутоиммунный агранулоцитоз является частью какого-то заболевания, последнее влияет на картину периферической крови, “добавляя” к аутоиммунному агранулоцитозу аутоиммунный тромбоцитоз или аутоиммунный лизис эритроцитов (аутоиммунный дицитоз, аутоиммунный панцитоз).

Пунктат костного мозга на высоте агранулоцитоза может не содержать никаких клеток гранулоцитарного роста. Вместе с тем, в трепанате

костный мозг оказывается клеточным не только за счет клеток красного ряда, но и за счет гиперплазии плазматических клеток; наблюдается мегакариоцитоз. Выход из агранулоцитоза характеризуется появлением своеобразных крупных, с бобовидным или круглым ядром клеток, несколько превышающих по размерам нормальные промиелоциты, очень их напоминающих по структуре ядра и цвету цитоплазмы, но содержащих скудную, пылевидную зернистость (“клетки выхода”). На следующий день появляется много промиелоцитов, а через день в костном мозге регистрируется уже достаточное количество более зрелых гранулоцитов.

Патогенетические принципы терапии агранулоцитозов:

1. Устранение контакта больного с этиологическим фактором (по возможности);
2. Профилактика и лечение инфекционных осложнений (максимальное соблюдение асептики и антисептики, изоляторы и боксы с полностью контролируемой микробиологической средой, антибиотикотерапия);
3. Удаление из организма антилейкоцитарных антител, ингибиторов гранулоцитопоэза, токсических субстанций (плазмаферез);
4. Стимуляция нейтропоэза (гормональные и негормональные стимуляторы нейтропоэза);
5. Заместительная терапия (лейкоцитарная масса, свежая кровь).

Для каждого из перечисленных мероприятий и лекарственных препаратов существуют конкретные показания и противопоказания, с учетом которых разрабатывается индивидуальная лечебная программа для каждого больного.

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Лейкемоидные реакции представляют собой изменения в крови и органах кроветворения, *напоминающие* (“-оидный” - подобный) лейкозы и другие опухоли кроветворной системы, *но не трансформирующиеся в ту опухоль, на которую они похожи* (А.И. Воробьев, 1985). Термин “лейкемоидная реакция” впервые предложил в 1926 г. Крумбарх. Лейкемоидная реакция – *не нозологическая единица, не диагноз, а лишь термин, обозначающий определенные изменения в крови и кроветворных органах реактивного характера* и, по мнению некоторых авторов, подчеркивающий сомнения диагноза.

Поскольку лейкемоидные реакции всегда вторичны по отношению к заболеванию, их вызвавшему, этиология их чрезвычайно разнообразна. Различают лейкемоидные реакции миелоидного, лимфоцитарного и

моноцитарно- макрофагального типа.

Лейкемоидные реакции миелоидного типа (миелоидные лейкемоидные реакции) встречаются в трех основных вариантах: промиелоцитарные, нейтрофильные и эозинофильные.

Промиелоцитарные лейкемоидные реакции наблюдаются при выходе из иммунного агранулоцитоза. В пунктате костного мозга и периферической крови обнаруживается огромное число промиелоцитов с обильной зернистостью. Подобная картина напоминает острый промиелоцитарный лейкоз, однако отсутствуют такие характерные для лейкоза признаки, как резкое угнетение тромбоцитарного ростка, выраженный геморрагический синдром и атипизм промиелоцитов.

Нейтрофильные лейкемоидные реакции встречаются при септических состояниях, токсикоинфекциях. Картина крови характеризуется значительным нейтрофильным лейкоцитозом с выраженным палочкоядерным сдвигом (до 30-40%), но без миелоцитов и, как правило, даже без метамиелоцитов. В костном мозге – резкое увеличение числа промиелоцитов и миелоцитов, соотношение лейко/эритро может достигать 20/1.

Эозинофильные лейкемоидные реакции. Описана группа нозологических форм и синдромов, которые с большим или меньшим постоянством сопровождаются высокой эозинофилией периферической крови, а также тканевой (органной) эозинофилией, причем эозинофилия крови и тканевая эозинофилия могут сочетаться или чередоваться. Состояния, при которых абсолютное число эозинофилов составляет более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (или 1500 клеток в 1 мкл), а относительное превышает 15-20%, И.А. Кассирский назвал “*большими эозинофилиями крови*”. Описаны большие эозинофии с количеством лейкоцитов $(40-70) \times 10^9/\text{л}$ при 30-80 и даже 90% эозинофилов.

Причинами развития эозинофильных лейкемоидных реакций могут быть самые разные болезни и синдромы: *паразитарные заболевания* (анкилостомоз, стронгилоидоз, филяриоз, шистосоматоз, трихинеллез, токсокароз, описторхоз, трихинеллез, эхинококкоз и др.), *негематологические неоплазии* (рак носоглотки, бронхов, желудка, толстого кишечника, щитовидной железы, остеосаркома, ацинарный рак поджелудочной железы), иммунодефицитные состояния (синдромы Иова, Вискотта-Олдрича, Незелова, изолированный дефицит Ig A и др.), анафилаксия в “предприступный” период (бронхиальная астма, поллинозы, анафилактические формы диареи, атопический дерматит, крапивница, лекарственная анафилаксия).

Как и все лейкемоидные реакции, большие эозинофии носят реактивный характер. Механизм их развития связан с воздействием особого

хемотаксического фактора, который может выделяться некоторыми паразитами, опухолевыми клетками. В случаях с опухолями хемотаксический эффект является прямым, а в случае паразитозов – антителозависимым (проявляется только в присутствии сыворотки, содержащей антитела к антигену, выделяющему хемотаксический фактор). Хемотаксический фактор может выделяться тучными клетками в результате их повреждения Ig E, что наблюдается при анафилаксии, тропической эозинофилии (одна из форм филяриоза), некоторых иммунодефицитах. При анафилаксии слизистые оболочки и соединительная ткань кожи и стромы органов становятся притягательными для эозинофилов, так как местные мастоциты и макрофаги выделяют хемоаттрактивные пептиды эозинофилов – эотаксины.

Высокая эозинофилия крови может сопровождать также иммунопатологические заболевания (узелковый периартериит, ревматоидный артрит, буллезная пузырчатка, синдром Шегрена и др.), лекарственные реакции (при применении нитрофуранов, пенициллина, сульфаниламидов, трициклических антидепрессантов, противотуберкулезных средств и др.), интоксикации (отравление лизолом, вдыхание паров никеля), некоторые эндокринопатии (первичный гипокортицизм, болезнь Аддисона, пангипопитуитаризм), хронические кожные заболевания (рецидивирующий гранулематозный дерматит Велля, псориаз, ихтиоз, разноцветный лишай) и др.

Кроме названных нозологических форм и синдромов, сопровождающихся высокой эозинофилией крови, встречаются так называемая семейная эозинофилия и преходящие эозинофилии, причины которых установить не удастся.

Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа. Причины развития этого типа лейкемоидных реакций весьма разнообразны и могут быть разделены на несколько групп. Самая многочисленная из них – *инфекции*. Инфекция, способная вызвать развитие лимфоцитарной лейкемоидной реакции, может быть вирусной (инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, краснуха, грипп, энтеровирусная инфекция, особенно инфекционный лимфоцитоз, корь, вакцинация против кори, паротитная инфекция, парвовирусная инфекция, аденовирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, системная герпетическая инфекция, HBV-инфекция, HCV-инфекция, HAV-инфекция), бактериальной (туберкулез, сифилис, коклюш, бруцеллез, туляремия, лептоспироз, листериоз, иерсиниоз, болезнь кошачьих царапин), протозойной (лейшманиоз, трипаносомоз, послеприступный период малярии, токсоплазмоз), микотической (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоз и паракокцидоз, споротрихоз, криптококкоз), и вызванной

невирусными внутриклеточными паразитами (риккетсиозы, хламидиоз, микоплазмоз).

Кроме того, причиной развития лейкомоидных реакций лимфоцитарного типа могут быть *асептические иммунопатологические заболевания и реакции* (реакция “трансплантат против хозяина” при доказанном отсутствии цитомегаловирусной инфекции, гиперергические реакции на лекарства, изоиммунный резус-конфликт, сывороточная болезнь, неспецифический язвенный колит) и *аутоиммунные заболевания* (болезнь Базедова, болезнь Аддисона, status thymicolymphaticus, системная красная волчанка, синдром Шегрена).

Лейкемоидные реакции моноцитарно-макрофагального типа подразделяются на формы с известной и неизвестной причиной. Первые возможны при таких *инфекциях*, как туберкулез, бруцеллез, сифилис, брюшной тиф и другие сальмонеллезы, септический эндокардит грамотрицательной этиологии, листериоз, сап, микозы, а также при протозойных инфекциях (амебиаз, лейшманиоз, балантидиаз, токсоплазмоз), то есть при инфекциях с облигатным или факультативным внутриклеточным паразитированием. Хроническое течение инфекции и наличие при ней гранулематозного продуктивного воспаления, управляемого медиаторами гиперчувствительности замедленного типа, служат основными условиями персистирующего моноцитоза.

Чаще всего моноцитоз, достигающий степени лейкомоидной реакции, сопровождает *туберкулез*. Для этого заболевания характерен не только моноцитоз в крови и костном мозге, но и моноцитарно-макрофагальные инфильтраты в пораженных тканях (гранулемы). Взаимодействие макрофагов и лимфоцитов, также входящих в состав туберкулезного бугорка, играет решающую роль в преодолении заболевания. Туберкулез без образования макрофагально-лимфоцитарных бугорков-гранулем наблюдается у лиц с дефектами иммунитета. Процесс в этом случае становится милиарным с развитием некрозов в месте внедрения микобактерий туберкулеза.

К *неинфекционным причинам* лейкомоидных реакций моноцитарно-макрофагального типа (и моноцитоза вообще) относят различные иммунопатологические заболевания (например, ревматизм, саркоидоз Бека), в том числе и протекающие с аутореактивной гиперчувствительностью замедленного типа (неспецифический язвенный колит, некоторые формы аутоиммунного тиреоидита, иммунопатологического цирроза печени), а также лекарственные реакции.

Как уже отмечалось, картина крови при лейкомоидных реакциях может напоминать таковую при том или ином лейкозе. Однако большинство

случаев лейкемоидных реакций хорошо отличимо от лейкозов, потому что при них нет атипического неопластического моноклона лейкозных клеток, а при лейкозах - есть. Современная гематология, использующая иммунологические, цитогенетические и цитохимические методы, располагает достаточно четкими и объективными критериями принадлежности конкретной клетки к *лейкозным* бластам. Отсутствие этих признаков (при всей схожести гематологической картины с таковой при лейкозах) позволяет диагностировать именно лейкемоидную реакцию.

При лейкемоидных реакциях бластные клетки не имеют антигенных маркеров лейкоза, отсутствуют изменения хромосом, а значит, не обнаруживаются маркеры хромосомных аномалий, отсутствуют характерные для отдельных видов лейкозов цитохимические особенности лейкоцитов. Бластные клетки при лейкемоидных реакциях никогда не составляют основную массу клеток в крови или костном мозге, а лишь присутствуют, не типичен для лейкемических реакций hiatus leicaemicus. Лейкемоидные реакции, как правило, сопровождаются дегенеративными изменениями в лейкоцитах, что не свойственно лейкозам. В целом изменения картины крови при лейкемоидных реакциях имеют более быструю динамику и носят преходящий характер. Доказательством того, что имела место лейкемоидная реакция, является ее исчезновение при коррекции той патологии, которой она была вызвана.

Особенности клинической картины также позволяют в большинстве случаев дифференцировать лейкемоидные реакции и лейкозы. Не характерны для лейкемоидных реакций такие присущие лейкозам признаки, как геморрагический синдром, гепато- и спленомегалия. Клинические проявления при лейкемоидных реакциях довольно разнообразны, поскольку в основном определяются той нозологической единицей, которая стала причиной развития лейкемоидной реакции у конкретного больного. Особенности клинической картины, динамика картины крови, дополнительные методы исследования (биопсия лимфоузлов, пункция костного мозга, серологические, цитохимические, цитогенетические, цитоморфологические исследования и др.) позволяют в большинстве случаев провести дифференциальный диагноз между лейкозом и лейкемоидной реакцией. Любое сомнение в диагнозе исключает проведение цитостатической терапии. Лечение предполагаемой опухоли возможно *только после установления точного диагноза.*

ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозы (от греч. *leuk* – белый, относящийся к лейкоциту + *os* – патологический процесс, заболевание) – *опухоли, возникающие из кроветворных клеток с первичным поражением костного мозга.*

В 1845 Virchow описал у человека заболевание, которое характеризовалось резким увеличением числа белых кровяных телец, и дал этой болезни название “лейкемия” или “белокровие”. В 1868-1878гг. Neumann установил, что при лейкемии первичные изменения возникают в костном мозге. В 1921г. Ellerman применил термин “лейкоз”.

Уровень заболеваемости лейкозами в разных странах колеблется от 3 до 10 на 100000 населения. Максимальный уровень заболеваемости хроническими лейкозами (чаще всего миелолейкозами) наблюдается у людей старше 40-50 лет, а острыми (чаще лимфобластным лейкозом) – в возрасте до 10-18 лет.

Этиология лейкозов

Попытки найти какую-нибудь одну причину или группу однотипных причин лейкозов по своей бесплодности могут конкурировать, как считает академик РАМН А.И. Воробьев, с поисками Атлантиды. Сегодня известны несколько *групп этиологических факторов*, роль которых в возникновении лейкозов не вызывает сомнения:

1. Вирусы. К настоящему времени выделено и детально охарактеризовано несколько типов вирусов, вызывающих различные виды лейкозов у животных. Как правило, это РНК-содержащие вирусы, а также ДНК-содержащие вирусы, которые относятся к герпес-вирусам. Вопрос о роли вирусов в происхождении лейкозов у человека остается спорным.

2. Химические канцерогенные вещества. Лейкозы у работающих на химических предприятиях и имеющих профессиональные контакты с бензолом и продуктами его метаболизма описаны более 30 лет назад. Сейчас известны и другие химические агенты, играющие существенную роль в их инициации: химические растворители, инсектициды, нефтепродукты. Преимущественными вариантами лейкозов, возникающих под действием химических канцерогенных веществ, являются миеломоноцитарные, моноцитарные лейкозы, эритромиелоз и хронический миелолейкоз (ХМЛ)

Лейкозы у больных злокачественными новообразованиями, леченных цитостатиками, возникают в 500-1000 раз чаще, чем спонтанные. Большинство алкилирующих цитостатических препаратов действует на клетки в любой стадии клеточного цикла и одинаково токсичны как для пролиферирующих, так и для покоящихся клеток. Пик возникновения лейкозов у больных,

леченных алкилирующими агентами, наблюдается через 4-6 лет после цитостатической терапии по поводу первичной опухоли. В основном, заболевание начинается с рефрактерной анемии или рефрактерной анемии с избытком бластов.

3. Ионизирующая радиация. Отмечено четырехкратное увеличение риска заболеть лейкозом у взрослых, живших и работавших в 1978 – 1983гг. в 16-километровой зоне вокруг АЭС “Пилгрим” (Бостон, США). Величина риска увеличивалась по мере приближения к станции и коррелировала со временем проживания в зоне наблюдения. Установлено также увеличение заболеваемости лейкозами среди жителей Южного Урала, подвергшихся воздействию продуктов деления урана в результате аварии на радиохимическом предприятии “Маяк” в 1957-1958 гг.

Первые сообщения о росте числа лейкозов у пострадавших в Хиросиме и Нагасаки появились спустя полтора года после взрыва атомных бомб, первый пик заболеваемости зарегистрирован через 5-6 лет. В целом, рост заболеваемости лейкозами наблюдался в течение 40 лет после бомбардировки. Среди радиационно-индуцированных лейкозов преобладают хронические и острые миелоидные лейкозы (у взрослых), острые лимфобластные лейкозы (у детей).

Лейкозы, индуцированные цитостатическим лечением, лучевой терапией или совместным действием этих факторов, получили название “*вторичных*” лейкозов или “*лейкозов от лечения*”. 4-6% пациентов, успешно леченных по поводу других опухолей, заболевают “вторичными” лейкозами. Лейкозный клон в клетках костного мозга этих больных представлен в большинстве случаев моносомией или делецией длинного плеча хромосомы 5 или 7.

4. Генная патология. В качестве возможных факторов наследственной предрасположенности к лейкозам называют сниженную резистентность хромосом к действию мутагенных агентов (феномен “хромосомной нестабильности”), а также недостаточную активность ферментных систем репаративного синтеза нуклеиновых кислот.

Патогенез лейкозов

Согласно мутационно-клоновой теории, под действием канцерогенов возникает мутация в одной гемопоэтической клетке II-III классов. В результате изменяется пролиферация и дифференцировка мутировавшей клетки. Безудержное размножение этих клеток приводит к формированию клона “однотипных” опухолевых клеток. Это – моноклоновая стадия. В этот период опухолевые клетки чувствительны к химиотерапии. Важным условием, способствующим появлению мутировавших клеток, является снижение активности антимулационных механизмов противоопухолевой защиты.

В соответствии с современными представлениями злокачественная трансформация гемопоэтической клетки происходит в результате нарушения функции протоонкогенов и генов–супрессоров опухолевого роста. Эти гены в норме участвуют в регуляции клеточного цикла и дифференцировки. Их мутации могут сопровождаться повышением пролиферативного потенциала клетки.

Существуют две модели, которые описывают развитие хронических и острых лейкозов:

1. Модель пошагового онкогенеза. Трансформация нормальной клетки в опухолевую происходит в результате единственной мутации “ключевого гена”. Дополнительные мутации (“шаги”) обеспечивают прогрессирование опухоли. Так развиваются хронические лейкозы.
2. Модель “генетического груза”. Развитию опухоли может предшествовать накопление в геноме некоторого количества мутаций. Это называется “генетическим грузом”, который повышает способность клетки к пролиферации. “Генетический груз” может долгое время не проявляться вследствие функционирования генов–супрессоров опухолевого роста. Если же в последующем возникают мутации в генах–супрессорах, то клетка начинает интенсивно делиться. Появляется большое количество лейкозных клеток. Так развиваются острые лейкозы.

В процессе развития лейкоза происходят качественные изменения опухолевых клеток – формируется опухолевая прогрессия. К ее основным проявлениям относят следующие:

- трансформация лейкозов из моноклоновых в поликлоновые (новые клоны появляются вследствие повторных мутаций);
- переход лейкозов от алейкемической формы к лейкемической;
- метастазирование лейкозных клеток в органы и ткани, которые в норме в гемопоэзе не участвуют;
- угнетение нормальных ростков кроветворной ткани с развитием анемии, тромбоцитопении, лейкопении;
- снижение числа зрелых лейкоцитов и увеличение количества бластных форм;
- уменьшение (утрата) ферментной специфичности лейкозных клеток;
- нарастание признаков клеточного атипизма;
- формирование устойчивости к воздействию противоопухолевых препаратов – “ускользание” лейкозов от лечения.

Процесс опухолевой прогрессии является основой формирования атипизма роста, обмена, функции и структуры лейкозных клеток. В костном мозге при лейкозах выявляются признаки патологического “омоложения” состава гемопоэтических клеток. Увеличивается число делящихся лейкозных клеток

(в основном II–III классов), нарастает количество атипичных бластов. В основе этого явления лежит возрастание числа пролифилирующих лейкозных клеток, а также торможение или блокада процесса их созревания.

Классификация лейкозов

По морфологии лейкозных клеток лейкозы делят на:

- **острые**, при которых основу опухоли составляют молодые, так называемые бластные клетки (клетки II, III, IV классов гемопоэза). Опухолевые клетки утрачивают способность к дифференцировке.
- **хронические**, при которых субстрат опухоли составляют созревающие и зрелые клетки. Опухолевые клетки сохраняют способность к дифференцировке.

Бластные клетки при остром лейкозе морфологически трудно различимы, но могут быть дифференцированы с помощью цитохимических методов. Исходя из особенностей цитохимических свойств лейкозных клеток группа французских, американских и английских гематологов (French–American–British Cooperative Group, FAB–group – ФАБ–группа) в 1976 г. предложила подразделять острые лейкозы на острые лимфобластные и острые нелимфобластные.

ФАБ–классификация острых лейкозов

Обозначение варианта	Наименование лейкоза
Острые нелимфобластные лейкозы	
M ₀	Недифференцированный лейкоз (минимально дифференцированный острый миелобластный лейкоз)
M ₁	Миелобластный лейкоз без признаков созревания клеток
M ₂	Миелобластный лейкоз с признаками созревания клеток
M ₃	Промиелоцитарный лейкоз
M _{3_{ПЛ}}	Микрогранулярный промиелоцитарный лейкоз
M ₄	Миеломонобластный лейкоз
M _{5_а}	Монобластный лейкоз без признаков созревания клеток
M _{5_в}	Монобластный лейкоз с признаками созревания клеток
M ₆	Эритромиелоз
M ₇	Мегакариобластный лейкоз
Острые лимфобластные лейкозы	
L ₁	Микролимфобластный лейкоз
L ₂	Лимфобластный лейкоз с типичными лимфобластами
L ₃	Макро - или пролимфобластный лейкоз

В 1995 г. Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозов была предложена иммунологическая классификация острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). В соответствии с этой классификацией выделяют 4 варианта Т-ОЛЛ и 4 варианта В-ОЛЛ.

Источником лейкозных клеток при *хронических лейкозах* служат те же клетки, что и в случае острых лейкозов, но при хронических лейкозах опухолевые клетки “дозревают” до более поздних стадий. Хронические лейкозы подразделяют на миелоидные (хронический миелолейкоз), лимфоидные (хронический лимфолейкоз и волосатоклеточный лейкоз), моноцитарные (миеломоноцитарные), эритроцитарные (истинная полицитемия) и мегакариоцитарные.

В зависимости от общего количества лейкоцитов и наличия бластных клеток в периферической крови выделяют четыре формы лейкоза:

1. Лейкемическая:

- число лейкоцитов более $50 \cdot 10^9$ /л.
- большое количество бластов

2. Сублейкемическая:

- число лейкоцитов выше нормы, но до $50 \cdot 10^9$ /л.
- большое количество бластов

3. Лейкопеническая:

- число лейкоцитов ниже нормы;
- наличие бластных клеток.

4. Алейкемическая:

- число лейкоцитов в пределах нормы;
- бластные клетки не обнаруживаются. В этом случае лейкозные клетки обнаруживаются лишь в ткани костного мозга.

Особенности гематологической картины при некоторых лейкозах

Для острого миелоидного лейкоза характерно наличие признака “*hiatus leukaemicus*” (лат. *hiatus* – ворота, провал, отсутствие). Лейкемический провал характеризуется:

- наличием в крови бластных лейкозных клеток (как правило, нейтрофильного ряда);
- наличием зрелых сегментоядерных нейтрофилов;
- отсутствием одной или нескольких переходных форм, например, миелоцитов, промиелоцитов.

Причиной лейкемического провала является торможение или блок процесса созревания лейкозных клеток.

При хроническом миелолейкозе наблюдается так называемая *озинофильно-базофильная ассоциация лейкоцитов*. Она характеризуется

одновременным существенным увеличением количества лейкозных базофилов и эозинофилов в периферической крови. Этот признак является следствием того, что в костном мозге образуется большое количество атипичных бластных клеток и их предшественников миелоцитарного «ростка» гемопоэза. Из них созревает соответственно и большее количество зрелых форм лейкозных гранулоцитов, в том числе эозинофилов и базофилов.

Спутником большинства лейкозов является *анемия*. При острых лейкозах она прогрессирует быстро, при хронических медленно. Ведущие механизмы формирования анемии при лейкозах:

- подавление пролиферации клеток эритропоэтического «ростка» гемопоэза метаболитами лейкозных клеток;
- интенсивная утилизация атипичными клетками субстратов обмена веществ;
- торможение деления нормальных стволовых клеток в связи с избытком атипичных клеток II и III классов (механизм отрицательной обратной связи);
- образование «антиэритроцитарных» антител и Т-лимфоцитов-киллеров (при лимфобластных лейкозах);
- расселение клеток лейкозного ростка гемопоэтической ткани по территории костного мозга с «вытеснением» эритроцитарного «ростка» гемопоэза;
- фиброзные изменения в костном мозге, сопровождающиеся уменьшением массы гемопоэтической ткани.

Тромбоцитопения при лейкозах обусловлена теми же факторами, что и анемия.

При хроническом лимфолейкозе в периферической крови преобладают зрелые узкоплазменные лимфоциты, содержание которых может достигать 80% и более. В мазке крови часто видны *тени Боткина-Гумпрехта* – остатки разрушенных при приготовлении мазка неполноценных лимфоцитов.

Общие нарушения в организме при лейкозах

Общие нарушения проявляются в виде ряда синдромов: анемического, геморрагического, инфекционного, метастатического и интоксикационного. Патогенез *анемического синдрома* рассмотрен ранее. *Геморрагический синдром* формируется вследствие поражения сосудов лейкозными инфильтратами в условиях развития тромбоцитопении и снижения свертываемости крови (из-за недостаточного образования факторов свертывания крови при общей интоксикации организма). Проявлениями геморрагического синдрома являются кровотечения из десен, носа, кишечника, возможны кровоизлияния в жизненно важные органы.

Причиной *инфекционного синдрома* является функциональная неполноценность лейкоцитарных лейкоцитов, т.е. снижение способности к фагоцитозу, угнетение синтеза антител и т.д. Непосредственной причиной смерти больных могут стать такие инфекционные осложнения как пневмонии, сепсис, перитонит.

Метастатический синдром проявляется нарушением функций различных органов и систем вследствие появления в них лейкоцитарных инфильтратов. *Интоксикационный синдром* связан с накоплением в организме нуклеопротеидов – токсических продуктов, образующихся при гибели лейкоцитарных клеток.

Диагностика лейкозов

Стандартные методы диагностики лейкозов включают морфологические, цитохимические и иммунологические исследования. Использование этих методов позволяет получить информацию, подтверждающую *природу бластных клеток* и охарактеризовать *линию и стадию их дифференцировки*.

При морфологических методах исследования изучаются окрашенные по Романовскому-Гимзе мазки периферической крови, пунктаты костного мозга, лимфатических узлов и селезенки, а также гистологические препараты, полученные в результате трепанобиопсии подвздошной кости. Идентифицировать вариант лейкоза возможно лишь при хорошем знании морфологии клеток гемопоэза. Но даже при проведении исследования квалифицированными гематологами приблизительно в 1/3 случаев острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) неотличим на уровне морфологии от ОЛЛ. Это связано с морфологическими особенностями лейкозных клеток, отличающих их от здоровых клеток крови:

- для лейкозных клеток характерен анизоцитоз, т.е. бластные клетки могут быть значительно увеличены в размере (в 2-3 раза против нормы) или уменьшены до размера лимфоцита;
- отмечается вакуолизация ядра, его сегментация, многоядерность;
- число нуклеол часто увеличено (до 8 и более), размер их может достигать 1/3-1/2 диаметра ядра;
- отмечается повышенная базофилия цитоплазмы, ее вакуолизация;
- во многих гранулоцитах зернистость отсутствует, другие заполнены ею в 2-3 раза выше нормы.

Цитохимические методы исследования позволяют различить не только морфологически распознаваемые клетки гемопоэза, но и клетки-предшественники. Для этого определяется:

- активность миелопероксидазы (МПО),
- содержание липидов (ЛП) в реакции с суданом черным. МПО и ЛП

являются высокоспецифичными маркерами клеток миелоидного ряда, и поэтому положительные реакции на них характерны для ОМЛ. При ОЛЛ реакции на МПО и ЛП отрицательные.

- содержание гликогена. При ШИК-реакции в большинстве случаев ОЛЛ выявляется гранулярный продукт реакции. Для ОМЛ характерна диффузная или диффузно-гранулярная реакция. ШИК-реакция не является специфичной, поэтому в части современных гематологических клиник она уже не используется.
- активность неспецифической α -нафтилэстеразы с оценкой чувствительности реакции к NaF. Высокая активность α -нафтилэстеразы, подавляемая фторидом натрия, характерна для монобластного и моноцитарного лейкозов.
- активность кислой фосфатазы. Позитивная реакция на кислую фосфатазу обнаруживается в 90% Т-ОЛЛ.

При установлении формы острого лейкоза предпочтение отдается цитохимическим методам, т.к. цитоморфологические особенности лейкоэмических клеток при опухолевой прогрессии претерпевают более существенные изменения, чем цитохимические.

Часто лейкоэмические лимфобласты не имеют характерных морфологических и цитохимических признаков. Поэтому основной задачей диагностики ОЛЛ становится выявление отсутствия проявлений миелоидной (гранулоцитарной, моноцитарной, эритроидной и мегакариоцитарной) дифференцировки бластных клеток - *морфология и цитохимия отрицания*.

Иммунологические исследования. Гибридомная технология получения моноклональных антител дает возможность идентифицировать отдельные детерминанты антигенных структур. С помощью моноклональных антител в настоящее время выявлено более 200 ранее неизвестных структур, находящихся на мембранах клеток различных ростков гемопоэза. Многие из антигенов классифицированы в соответствии с кластерами дифференцировки (CD), утвержденными на международных совещаниях по лейкоцитарным антигенам.

Дифференцировочные антигены – это структуры клетки, которые указывают на направление и стадию дифференцировки гемопоэтических клеток, а в случае гемобластозов – на источник происхождения злокачественного клона. Это делает возможным определение формы лейкоза.

Кроме перечисленных выше стандартных методов диагностики лейкозов, в современных гематологических клиниках дополнительно применяются цитогенетический метод и метод молекулярно – генетического анализа лейкоэмических популяций.

В цитогенетическом анализе лейкозных клеток используется

дифференциальная окраска хромосом в метафазных пластинках. Кариотипические исследования позволяют выделить варианты ОЛЛ с транслокацией t(9;22) или t(4;11), имеющие клинические особенности и неблагоприятный прогноз. С помощью этого метода у 95% взрослых больных ХМЛ в лейкозных клетках обнаруживается транслокация t(9;21). Подобная транслокация встречается и у детей с так называемым взрослым типом ХМЛ. Появление вследствие указанного перемещения наследственного материала укороченной 21-й хромосомы (*филадельфийской хромосомы, Ph-хромосомы*) является одним из основных дифференциально-диагностических признаков данного заболевания. Ph-негативная форма ХМЛ (ювенильный тип) обнаруживается у детей в возрасте моложе 2 лет и практически не поддается химиотерапии. Средняя продолжительность жизни пациентов составляет 9 месяцев от момента постановки диагноза.

Молекулярно-генетический анализ. Наиболее широкое применение для молекулярной диагностики лейкозов получили методы ДНК-гибридизации и полимеразная цепная реакция.

В основе методов *ДНК-гибридизации* лежит способность комплементарных последовательностей ДНК к спариванию, которая позволяет использовать меченые фрагменты ДНК в качестве зондов для обнаружения специфических участков генов в исследуемом материале.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) представляет собой ферментативный процесс репликации заданных участков ДНК, осуществляемый *in vitro*. По своей чувствительности ПЦР, по меньшей мере, в 1000 раз превосходит метод ДНК-гибридизации, позволяя обнаружить 1 опухолевую клетку на 10⁶ нормальных.

Однако, высокая стоимость иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования не позволяет использовать их в каждой онкогематологической клинике.

Патофизиологические основы терапии лейкозов

После установления диагноза “лейкоз” необходима незамедлительная комбинированная цитостатическая полихимиотерапия. Точка приложения действия цитостатических препаратов – внутриклеточный обмен, нарушая который они приводят к прекращению синтеза жизненно важных субстанций, торможению развития и гибели лейкозной клетки. Уничтожение опухолевых клеток химиопрепаратами осуществляется также посредством активации в них генетически детерминированной программы апоптоза или вследствие увеличения интенсивности перекисного окисления липидов и ингибирования микротрубочек в лейкозных клетках.

При ОЛЛ и ОМЛ эффективна трансплантация костного мозга. Этот метод

лечения лейкозов требует соблюдения некоторых правил. При выборе донора необходимо проводить тест на тканевую совместимость. Наиболее приемлимы для получения костного мозга кости таза, хотя его можно получить и при пункции грудины, а у детей – при пункции большой берцовой кости. Инфузия трансплантата также осуществляется внутрикостно (преимущественно в подвздошные кости таза). Трансплантированный костный мозг начинает продуцировать нормальные клетки через 2-4 недели после инфузии. О приживлении костного мозга свидетельствует увеличение в крови количества гранулоцитов и тромбоцитов, а также появление ретикулоцитов. При хронических лейкозах также применяется трансплантация костного мозга, но она менее эффективна, чем при острых.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ

1. Система крови

В процессе индивидуального развития человека постепенно формируется система крови, которая включает в себя кровь и лимфу, органы кроветворения, органы кроверазрушения и иммунопозза, скопление лимфоидной ткани в некроветворных органах, клетки крови, выселяющиеся в соединительную и эпителиальные ткани.

У новорожденного ребенка система крови функционирует более интенсивно, чем у взрослого человека, что является необходимым условием быстрого роста, высокого обмена веществ и, соответственно, большой потребностью в кислороде, транспортируемом к органам и тканям эритроцитами. Объем крови, наполняющей сосудистую систему, строго коррелирует с активной клеточной массой организма, иначе говоря, определяется потребностью тканей в кислороде. Поэтому в раннем возрасте функционирует весь костный мозг. Только на 4-м году жизни начинается превращение красного костного мозга в жировой, и заканчивается этот процесс ко времени полового созревания. Показателем интенсивного гемопоэза является большое количество молодых клеток (ретикулоцитов) в периферической крови.

2. Органы кроветворения

Кроветворением (гемопоэзом) называют процессы возникновения и созревания форменных элементов крови. На протяжении внутриутробного развития происходит последовательная смена кроветворных органов. Различают периоды желточного, печеночного и костномозгового (медуллярного) кроветворения.

Первые очаги кроветворения появляются на 19-й день развития эмбриона в так называемых кровяных островках, расположенных в стенке желточного мешка. К концу 1-го – началу 2-го месяца эмбрионального периода кроветворение происходит уже в самом эмбрионе. Первоначально оно осуществляется повсеместно, а к концу 2-го месяца – преимущественно в печени (начало периода печеночного кроветворения). В начале 4-го месяца, когда дифференцируются костная ткань и костный мозг, начинается костномозговое кроветворение. С этого времени гемопоэз вступает в медуллярный период. К концу 4-го месяца кроветворение осуществляется

также и в селезенке, где образуются лимфоциты. Примерно у 30% плодов здесь отмечаются очаги эритропоэза.

Лимфоидная ткань, за исключением селезенки, начинает дифференцироваться только к концу внутриутробного периода, примерно с 7-го месяца. Важную роль в становлении лимфопоэза играет вилочковая железа (тимус).

После рождения ребенка образование эритроцитов, зернистых лейкоцитов и тромбоцитов происходит в костном мозге. Лимфоциты образуются в лимфатических узлах, тимусе, селезенке, солитарных лимфатических фолликулах кишечника, пейеровых бляшках. У детей раннего возраста кроветворение протекает в костном мозге повсеместно. Масса костного мозга по отношению к массе тела у новорожденных в 1,5–3 раза больше, чем у взрослых. На 4-м году жизни у детей начинается перерождение красного костного мозга в жировой, этот процесс продолжается до 14-15 лет. К периоду полового созревания кроветворение сохраняется в красном костном мозге губчатого вещества тел позвонков, ребер, грудины, бедренных костей и костей голени (после 30 лет гемопоэз происходит только в костном мозге грудины, ребер и позвонков).

В детском возрасте кроветворная система обладает высокой реактивностью, благодаря чему при возникновении потребности в усилении гемопоэза легко образуются очаги экстрамедуллярного кроветворения, миелоидная или лимфоидная метаплазия. Очень высока регенераторная способность кроветворного аппарата, что объясняется относительной незрелостью соединительной ткани, сохранением недифференцированных полипотентных клеток, обладающих свойством развиваться в любом направлении в зависимости от условий.

3. Количество крови в организме и ее свойства

Количество крови у новорожденных детей – около 0,5 л, у взрослых – 4–6 л, но количество кров у новорожденных, приходящееся на единицу массы тела, больше, чем у взрослых. Масса крови по отношению к массе тела составляет у новорожденных в среднем 15%, у грудных детей – 11%, у взрослых – 7%. У мальчиков относительное количество крови несколько больше, чем у девочек. Относительно больший, чем у взрослых, объем крови связан с необходимостью обеспечения более высокого уровня обмена веществ. К 12 годам относительное количество крови приближается к величинам, характерным для взрослого человека. В периоде полового созревания количество крови несколько возрастает.

В состоянии покоя у взрослого человека в циркуляции участвует 2/3 объема

крови, а 1/3 находится в депо. Депонирование крови является одной из функций селезенки. У человека формирование опорно-сократительного аппарата сосудов и капсулы селезенки в основном заканчивается к 12-14 годам. Можно предполагать, что и депонирующая функция селезенки устанавливается также к этому сроку.

Относительная плотность крови у новорожденных (около 1070 г/л), больше чем у детей старшего возраста и взрослых (1050 г/л). Вязкость крови у новорожденных также выше, чем у взрослых. Уже в течение 1-й недели после рождения вязкость крови начинает снижаться, и к концу 1-го месяца достигает величин, близких к обычным значениям взрослых. Более высокая относительная плотность и вязкость крови у новорожденных обусловлены повышенным содержанием эритроцитов в единице объема крови.

Гематокритное число (отношение объема форменных элементов к объему плазмы) у взрослых составляет 0,40-0,45 л/л. В 2,5 месяца внутриутробного развития оно составляет 0,31-0,36 л/л, у плодов 8 месяцев – 0,40-0,45 л/л. В 1-й день после рождения гематокритное число выше, чем у взрослых, достигая 0,54 л/л. Высокое гематокритное число обусловлено высоким содержанием эритроцитов и большим средним объемом отдельных эритроцитов. Через 5-8 дней после рождения гематокритное число снижается до 0,52 л/л, а к концу 1-го месяца – до 0,42 л/л. У годовалого ребенка объем форменных элементов крови составляет 0,35 л/л, в 5 лет – 0,37 л/л, в 11-15 лет – 0,39 л/л. Нормальные для взрослых величины устанавливаются по завершении пубертатного периода.

Реакция плазмы крови взрослых слабощелочная (рН 7,35-7,40). У плодов и новорожденных выявляется смещение рН плазмы в кислую сторону (ацидоз). Ацидоз наблюдается у плодов уже при сроке беременности в 5 месяцев (рН смешанной крови составляет 7,33). В конце беременности реакция плазмы крови еще более смещается в кислую сторону, рН снижается до 7,13-7,23. Ацидоз является метаболическим, он обусловлен образованием недоокисленных продуктов обмена веществ и существенно уменьшает щелочные резервы крови. В частности, в крови плода содержание буферных оснований (бикарбонатного, белкового и гемоглобинового буферов) колеблется от 23 до 41 ммоль/л (у взрослого человека 44,4 ммоль/л). Наиболее выраженный ацидоз наблюдается сразу после рождения. В течение первых суток после рождения он постепенно уменьшается. Близкие к взрослым величины рН устанавливаются в течение 3-5 сут. На протяжении всего детства сохраняется небольшой компенсированный ацидоз (сниженное количество буферных оснований), постепенно убывающий с возрастом.

Белки в плазме крови плодов и детей содержатся в меньшей концентрации, чем у взрослого. У плодов 4 мес. концентрация белков составляет 25 г/л, у

новорожденных – в среднем 56 г/л. Снижение концентрации белков к концу 1-го месяца (48 г/л) сменяется постепенным увеличением их количества, которое к 3-4 годам достигает нормы взрослых (70-80 г/л). Для детей по сравнению с взрослыми характерны более широкие пределы индивидуальных различий концентрации белков.

Для плазмы крови детей первых лет жизни характерно иное, чем у взрослых, соотношение белковых фракций. У новорожденных отмечается относительно более высокий уровень γ -глобулинов. Это обусловлено тем, что γ -глобулины проходят через плацентарный барьер, и плод получает их от матери. После рождения происходит расщепление полученных от матери γ -глобулинов, уровень их снижается, достигая минимума к 3 мес., затем количество их постепенно увеличивается и достигает нормы взрослых к 2-3 годам. Содержание α_1 - и β -глобулинов в плазме крови новорожденных ниже, чем у взрослых. Постепенно концентрация этих фракций возрастает и к концу 1-го года достигает уровня, свойственного взрослым. Вместе с тем, начиная с 2-го месяца после рождения до конца 1-го года жизни, концентрация α_2 -глобулинов превышает норму взрослых. Таким образом, на протяжении 1-го года жизни ребенка фракции глобулинов претерпевают сложные и неоднородные изменения: снижение содержания глобулинов у грудных детей приводит к относительному увеличению количества альбуминов, которое сильнее выражено ко 2-му месяцу. В этот период содержание альбуминов достигает 66-76% от общего белка, но абсолютного увеличения количества альбуминов в плазме в этом возрасте не отмечается, так как общая концентрация белков невелика. Общая концентрация аминокислот в крови детей первых лет жизни на 35% ниже, чем у взрослых.

Эритроциты. На ранних стадиях внутриутробного развития эритроцитов в крови мало. Например, в крови 5-недельного эмбриона их насчитывается $0,2 \times 10^{12}/л$. Количество эритроцитов в крови плода растет медленно от начала костномозгового кроветворения, а затем нарастает с большей скоростью.

Эритроциты плода примерно вдвое крупнее, чем у взрослых. Они содержат большее количество гемоглобина. На ранних этапах эмбриогенеза в кровь поступают преимущественно ядросодержащие эритроциты. По мере внутриутробного развития их количество уменьшается, составляя к моменту рождения около 0,1% от общего их числа. Таким образом, во время развития плода происходит постепенное увеличение количества эритроцитов, уменьшение их диаметра и объема, а также количества ядросодержащих клеток.

В первые дни после рождения объем эритроцитов, приходящийся на единицу

массы тела, намного больше (80 мл/кг), чем у взрослых (30 мл/кг). Содержание эритроцитов в крови взрослых мужчин составляет $5 \times 10^{12}/л$, а женщин – $4,5 \times 10^{12}/л$. В первый час после рождения количество эритроцитов составляет $5,9 \times 10^{12}/л$, затем оно еще несколько возрастает в течение 1-го дня жизни ($6,1 \times 10^{12}/л$).

Для новорожденного считается нормальным увеличенное количество эритроцитов ($5,6 \times 10^{12}/л$) и гемоглобина (180-220 г/л). Полицитемия новорожденного обусловлена переходом дополнительной крови из сосудов плаценты. При поздней перевязке пуповины ребенок дополнительно получает около 100 мл крови. К 9-15-му дню после рождения содержание эритроцитов уменьшается до $5,4 \times 10^{12}/л$, к 1 месяцу – до $4,7 \times 10^{12}/л$.

Снижение количества эритроцитов в крови новорожденных объясняется их интенсивным разрушением, которое максимально приходится на 2-3-й день после рождения. Лишь через месяц после рождения скорость разрушения эритроцитов приближается к величинам взрослых. Одновременно происходит образование новых эритроцитов. Эти процессы необходимы для замены фетального гемоглобина (*HbF*) на гемоглобин взрослых (*HbA*).

Разрушение эритроцитов у большинства новорожденных сопровождается физиологической желтухой, которая проявляется на 2-3-й день и исчезает к 7-10-му дню после рождения. Она обусловлена увеличением концентрации непрямого билирубина в плазме крови. Уменьшение количества эритроцитов продолжается на протяжении первых месяцев жизни. Наиболее низкое их содержание наблюдается в возрасте 5-6 месяцев ($4,1 \times 10^{12}/л$). При воздействии неблагоприятных факторов (неправильное вскармливание, недостаточное число прогулок) снижение количества эритроцитов может быть более выраженным (до $3 \times 10^{12}/л$). Во втором полугодии первого года жизни содержание эритроцитов в крови постепенно увеличивается до $4,2 \times 10^{12} л^{-1}$. В возрасте от 1 года до 15 лет содержание эритроцитов составляет $(4,2-4,6) \times 10^{12} л^{-1}$. Различия в содержании эритроцитов крови мальчиков и девочек формируются в периоде полового созревания.

Таким образом, количество эритроцитов велико у ребенка в 1-й день после рождения, в периоде новорожденности оно резко снижается. Начиная со второго полугодия, количество эритроцитов постепенно увеличивается и к 16-18 годам соответствует нормальным значениям взрослых.

Средняя продолжительность жизни эритроцитов в периоде новорожденности меньше, чем у взрослых. На 2-3-й день после рождения она составляет 12 дней, к 10-му дню увеличивается в 3 раза. У детей старше 1

года длительность жизни эритроцитов приблизительно такая же, как у взрослых (120 дней).

Малая продолжительность жизни эритроцитов у новорожденных связана с их недостаточной способностью к деформации, которая необходима для прохождения через кровеносные капилляры, так как площадь поперечного сечения капилляра нередко меньше диаметра эритроцита. Дисковидные эритроциты хорошо деформируются, а у сфероцитов способность к деформации снижена. Такие эритроциты застревают в капиллярах и разрушаются.

Для новорожденных характерно значительное различие диаметра отдельных эритроцитов (от 3 до 10 мкм), именуемое анизоцитозом. Вместе с тем, их средний диаметр несколько больше (8,1 мкм), чем у взрослых (7,5 мкм). У детей после рождения 8% эритроцитов имеют ненормальную форму – куполообразную, стоматоцитарную (область центрального просветления имеет линейную форму, напоминающую ротовое отверстие), эхиноцитарную (образование на поверхности шипов), сфероцитарную. Количество таких эритроцитов к концу 1-й недели снижается до 5%. В первые дни после рождения относительно велико содержание ретикулоцитов. Их количество уменьшается с 4,5% в первые 6-12 часов после рождения до 3,6% ко 2-му дню и до 0,6% - к 8-му дню.

Для активного транспорта катионов через мембрану и поддержания обычной формы эритроцитов необходима энергия АТФ, которая в эритроцитах на 90% образуется в результате аэробного гликолиза. Эритроциты новорожденных и грудных детей обладают повышенной способностью утилизировать галактозу, которая образуется из лактозы (молочного сахара).

Гемолиз в гипотонических растворах начинается у новорожденных при большей концентрации хлорида натрия, чем у взрослых, что свидетельствует о наличии эритроцитов с низкой осмотической устойчивостью. Максимальная концентрация хлорида натрия, при которой происходит полный гемолиз, наоборот, у новорожденных ниже, чем у взрослых. Следовательно, у них имеются эритроциты и с высокой осмотической резистентностью. Таким образом, у новорожденных имеются эритроциты как с относительно низкой, так и с высокой осмотической резистентностью. Это связано с наличием в крови эритроцитов плода и интенсивным образованием новых эритроцитов.

У новорожденных СОЭ равна 1-2 мм/ч, что объясняется низкой концентрацией глобулинов в сыворотке крови. СОЭ увеличивается со 2-го месяца после рождения и составляет до конца грудного возраста 3-4 мм/ч. У более старших детей СОЭ находится в пределах 4-10 мм/ч.

В регуляции эритропоэза важную роль играют эритропоэтины. Их образование у плода обнаруживается вслед за появлением медуллярного эритропоэза. Усиленное образование эритропоэтинов связывают с гипоксией в периоде внутриутробного развития и во время родов. После рождения напряжение кислорода в крови увеличивается, что ведет к снижению образования эритропоэтинов и снижению эритропоэза. Стимуляция эритропоэза при гипоксии в раннем постнатальном периоде выражена слабее, чем у взрослых. Это связано с пониженной способностью почек к выработке эритрогенина (фактора, необходимого для образования эритропоэтина), а также низкой чувствительностью эритроидной ткани к эритропоэтину. Значительная часть эритроцитов у взрослых разрушается в селезенке. В раннем возрасте гемолитическая функция селезенки развита слабо.

Поступление эритроцитов из кровяных депо ведет к увеличению их количества в циркулирующей крови (перераспределительный эритроцитоз). Формирование этих механизмов к рождению не завершено. У детей острый эритроцитоз при болевых раздражениях и эмоциях появляется лишь в возрасте 12 лет.

4. Гемоглобин

В отдельные периоды индивидуального развития человека в созревающих эритроцитах синтезируются разные формы гемоглобина. Разновидности молекул гемоглобина имеют идентичные простетические группы (гемы) и отличаются структурой белковой части (глобина). В эритроцитах эмбриона содержится эмбриональный гемоглобин (*HbE* или *HbF*). Он представлен фракциями *Говер 1*, *Говер 2* и *Портленд*. К 3-му месяцу внутриутробного развития эмбриональный гемоглобин замещается фетальным (*HbF*). Фракция *Портленд* иногда обнаруживается в небольшой концентрации у новорожденных детей. Приблизительно на 4-м месяце в крови плода появляется также гемоглобин, свойственный взрослым (*HbA*), но количество его до 8 месяцев не превышает 10%.

У доношенных новорожденных детей *HbF* составляет около 70%, остальное количество представлено *HbA*. В крови части новорожденных обнаруживаются в небольшом количестве аномальные формы гемоглобина (гемоглобины *Бартс*, *H*, *Лепоре*). Гемоглобин *Бартс* легко присоединяет кислород, но плохо отдает его тканям. Он не пригоден для транспорта кислорода.

После рождения *HbF* заменяется на *HbA*. В конце 2-й недели *HbA* составляет около 50% общего количества гемоглобина. У детей в возрасте 35-40 дней

подавляющее количество гемоглобина представлено *HbA*. *HbF* обладает значительно большим сродством к кислороду, чем *HbA*, у гемоглобина *Барнс* сродство к кислороду еще выше.

В крови плода в начале 4-го месяца количество гемоглобина не превышает 90 г/л, затем его содержание постепенно увеличивается и к 6 месяцам составляет 145 г/л. Кровь новорожденных содержит очень большое количество гемоглобина. Через 1 час после рождения его концентрация достигает в среднем 208 г/л. Наибольшее количество гемоглобина отмечается в течение 1-го дня постнатальной жизни - в среднем 214 г/л. Со 2-го дня количество гемоглобина начинает снижаться и к 9-15-му дню составляет 190 г/л, а в возрасте 1-го месяца – 145 г/л. Уменьшение содержания гемоглобина продолжается на протяжении первого полугодия после рождения, достигая минимальных величин (120 г/л) к 7-му месяцу. Количество гемоглобина остается низким до года, затем оно постепенно возрастает и после 15 лет достигает величин, свойственных взрослым (120-140 г/л у женщин, 130-160 г/л у мужчин). Изменения концентрации гемоглобина в крови подобны изменениям содержания эритроцитов.

Цветной показатель в течение 1-й недели после рождения колеблется от 0,9 до 1,3 (у взрослых 0,85-1,06). Высокий цветной показатель свидетельствует о гиперхромии (большее содержание гемоглобина в эритроцитах). У детей 1-го года жизни цветной показатель 0,75-0,8, с 1 года до 15 лет 0,75-0,95. Среднее количество гемоглобина в эритроците в абсолютных единицах составляет после рождения 33,3 пг, у 5-6 месячных детей 26,1 пг, у взрослых 30 пг.

5. Железодефицитные анемии

В первые недели после рождения у ребенка начинает развиваться анемия, достигающая максимума к 3-4-му месяцу жизни. Ее называют “физиологической”. Важную роль в возникновении этой анемии играет дефицит железа, наступающий в результате быстрого увеличения количества эритроцитов. Запас железа, полученный от материнского организма, быстро истощается. Существенное значение в формировании анемии имеют неправильное питание, нарушение всасывания продуктов расщепления в кишечнике, инфекционные заболевания ребенка, способствующие дефициту железа. Важным фактором в патогенезе физиологической анемии, помимо недостатка железа, является торможение образования гемопэтина. У плода имеется высокий уровень эритропэтина вследствие низкого насыщения крови кислородом. После рождения повышается содержание кислорода в крови ребенка, и падает

эритропоэтическая активность. Лишь в течение первых 2-3-х дней после рождения ребенка в его крови сохраняется эритропоэтическая активность, затем она исчезает и вновь появляется в крови 2-3-месячных детей. Допускается возможность трансплацентарного перехода материнского эритропоэтина в кровь плода. Поэтому кровь детей первых 2-3 дней жизни эритропоэтически активна, а по мере использования эритропоэтина, эритропоэтическая активность сыворотки крови исчезает. Однако, не исключена возможность, что наряду с материнским эритропоэтином, образование его может происходить и в организме плода.

На 1- и 2-м году жизни у детей нередко возникает гипохромная анемия, замедляющая развитие ребенка. Причинами ее могут явиться нарушения питания, инфекции, а также лечение антибиотиками, подавляющими кишечную микрофлору. Нормальная микрофлора кишечника необходима для синтеза витаминов группы В, особенно В₁₂. При его недостатке тормозится синтез гема.

В растущем организме баланс железа всегда находится на грани дефицита, поэтому у детей нередко развивается недостаток железа, который обуславливает не только гипохромную анемию, но и нарушение синтеза железосодержащих ферментов в клетках, что обуславливает нарушение обменных процессов. Это проявляется замедлением в прибавке веса, в потере или извращении аппетита, в снижении сопротивляемости к инфекциям, ряде трофических расстройств: сухость кожи, выпадение волос, атрофический глоссит, дисфагия. При инфекционных заболеваниях происходит увеличение адсорбции железа клетками ретикулоэндотелиальной системы, и, вероятно, это является причиной снижения количества гемоглобина в крови.

“Физиологическая” анемия всегда является железodefицитной и наблюдается в возрасте от 4 месяцев до 4 лет. Анемия, встречающаяся в более раннем возрасте (до 3–4 мес.), объясняется недостатком эритропоэтина и как следствие этого – менее активным эритропоэзом. Большое значение имеет врожденный дефицит железа у детей, родившихся от матерей с истощенным запасом железа (при многоплодной беременности, повторных кровопотерях).

Причинами железodefицитной анемии, развивающейся у детей в период с 4 месяцев до 3 лет, могут быть длительное вскармливание их коровьим или козьим молоком, заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся поносом, так как при поносах уменьшается, вплоть до полного прекращения, всасывание железа из кишечника. Дефицит железа в организме ребенка может явиться следствием неполноценного питания или отсутствия у него аппетита, очень быстрого роста и инфекционных

заболеваний. В тропических странах железодефицитная анемия развивается в результате большой потери железа с потом.

При железодефицитной анемии в крови обнаруживается микроцитоз, гипохромия, снижение уровня железа в плазме крови. У недоношенных детей чаще развивается нормохромная анемия, возникающая в период новорожденности и длящаяся до 5-7 недель. Чем меньше масса ребенка, тем выраженнее анемия. Предполагается, что причиной ее является укорочение срока жизни эритроцитов до 77-98 дней. Однако ускоренный эритролиз обнаруживается не у всех недоношенных детей.

6. Мегалобластические анемии

Мегалобластические анемии развиваются преимущественно между 3 месяцами и 1,5 годами жизни ребенка. Причиной мегалобластической анемии у детей может явиться инфекционное заболевание, так как при инфекциях повышается потребление организмом витаминов группы *B* и *C*. Инфекционный процесс, развивающийся на фоне повышенной потребности растущего организма в фолиевой кислоте и витаминах, может привести к извращению эритропоэза. Этому способствует недостаточное содержание витаминов и фолиевой кислоты в пище, например, при вскармливании детей сухим молоком. Известны случаи мегалобластической анемии у грудных детей, излечиваемые введением фолиевой кислоты. Мегалобластическая анемия может развиваться при некоторых расстройствах всасывания в кишечнике, например, при целиакии, спру, при хронических инфекционных заболеваниях кишечника, при недостаточности поджелудочной железы.

Во всех случаях имеет значение усиленное размножение кишечной микрофлоры, потребляющей витамины группы *B*, в том числе B_{12} кишечного содержимого. Иногда мегалобластический эритропоэз встречается у детей, страдающих острым лейкозом, что объясняется резким увеличением потребления витамина B_{12} и фолиевой кислоты пролиферирующими элементами лейкопоэтической ткани и недостатком их для образования эритроцитов. Некоторые лекарственные вещества (например, аминоптерин), являясь конкурентами фолиевой кислоты, вытесняют ее из реакций синтеза нуклеиновых кислот, что ведет к извращению эритропоэза.

Появление мегалобластического эритропоэза в постнатальной жизни всегда является патологией и свидетельствует о нарушении синтеза нуклеиновых кислот или ферментов, необходимых для их построения. Нарушение какого-либо звена в сложной цепи реакций, происходящих при синтезе нуклеиновых кислот, приводит к развитию мегалобластического

кроветворения. Разные причины могут нарушать различные этапы синтеза гемоглобина, и в связи с этим этиология и патогенез мегалобластических анемий бывают неодинаковыми.

Недостаток или отсутствие витамина B_{12} , фолиевой кислоты, тимидина вызывают запаздывание или извращение созревания ядер клеток эритрона. В нормальных условиях клетки нормобластического типа при своем созревании претерпевает 3 последовательных митоза, давая начало 8 клеткам, а при мегалобластическом эритропоэзе клетки делятся только однажды и, таким образом, дает начало только 2 клеткам. В дальнейшем созревание ядер этих клеток отстает от гемоглобинизации цитоплазмы, обуславливая гиперхромю.

7. Апластические анемии

Известны врожденные апластические и гипопластические анемии. Аплазия может касаться только красного ростка костного мозга или распространяться на всю систему миелоидной ткани (панмиелофтиз). Патогенез врожденной апластической анемии неясен. Одни связывают ее с развитием доброкачественной опухоли вилочковой железы, другие полагают, что анемия развивается в результате нарушения обмена триптофана, которое начинается еще во внутриутробном периоде, между 6 и 12 неделями.

Приобретенная апластическая анемия в детском возрасте может быть вызвана инфекционной интоксикацией (диссеминированный туберкулез, острая пневмония, брюшной тиф и др.), лекарственными веществами, среди которых главную роль играют цитостатические и антимаболические препараты, сульфаниламиды, некоторые антибиотики. Нередко причиной возникновения аплазии кроветворной ткани являются химические вещества. К их числу относятся дезинсектициды, растворители красок, лаки, некоторые косметические средства, краски. Все виды ионизирующей радиации оказывают угнетающее действие на кроветворный аппарат.

У новорожденных аплазия миелоидной ткани может явиться следствием заражения плода токсоплазмозом, цитомегалией, сифилисом (врожденная форма). Действие ряда перечисленных выше веществ в своей основе имеет аутоиммунный механизм. Вследствие торможения эритропоэза при апластической анемии в периферической крови уменьшаются, вплоть до полного исчезновения, ретикулоциты. В костном мозге резко сокращается количество эритробластов, а число сидеробластов, наоборот, значительно увеличивается. Сидеробласты – ядросодержащие клетки красной крови, в цитоплазме которых находится некоторое количество гранул железа. Увеличение сидеробластов в костном мозге рассматривается как показатель

уменьшенного потребления железа. Повышение количества сидеробластов является следствием нарушения обмена железа.

8. Наследственные анемии

К числу анемий детского возраста следует отнести генотипически обусловленные нарушения синтеза гемоглобина, которые протекают в виде гемолитической анемии – это серповидноклеточная анемия и талассемия.

Большинство клинически проявляющихся гемоглобинопатий вызваны нарушением синтеза β -цепи глобина (серповидноклеточная анемия, β -талассемия). Поскольку кровь новорожденного содержит большое количество фетального гемоглобина, эти нарушения сразу не обнаруживаются, но большинство из них постепенно прогрессируют в течение первых 6 месяцев жизни. Редко встречающаяся α -талассемия обуславливает глубоко резистентную к лечению анемию и заканчивается гибелью плода в утробе матери или новорожденного вскоре после рождения. Тесты, выявляющие различные гемоглобинопатии у новорожденных, должны являться составной частью скрининга на обнаружение метаболических нарушений.

При серповидноклеточной анемии наследуется неправильный синтез белковой части гемоглобина, в которой глутаминовая кислота заменяется валином и тиронином. Эта форма аномального гемоглобина обозначается как *HbS*, который обладает пониженной растворимостью в условиях гипоксии. В венозных капиллярах при pO_2 15-40 мм рт. ст. растворимость *HbS* становится в 6 раз меньше растворимости *HbA*, обычно содержащегося в эритроцитах здоровых людей, и он выпадает из раствора в виде иглообразных кристаллов (талоиды), растягивающих эритроциты и придающих им серповидную форму. Эритроциты при этом повреждаются, агглютинируют и разрушаются. Выпадение гемоглобина *HbS* происходит вследствие того, что валин электронеутрален, в то время как глутаминовая кислота несет отрицательный заряд. Молекулы гемоглобина, лишённые отрицательного заряда, перестают взаимно отталкиваться и выпадают из раствора. У гетерозиготов анемия может развиваться только в условиях гипоксии, например, при пребывании в горной местности, при заболевании пневмонией. У больных анемией продолжительность жизни эритроцитов укорочена, а эритропоэз усилен. Анемия сопровождается тромбоцитопенией.

При талассемии (болезнь Кули) в крови появляются эритроциты, по форме напоминающие стрелковую мишень и содержащие, наряду с небольшим количеством *HbA*, гемоглобин *H* и фетальный гемоглобин (15-60 %). В основе

патогенеза этой анемии лежит торможение синтеза *HbA*, вследствие чего компенсаторно усиливается синтез других форм гемоглобина. Это обусловлено синтезом неполноценной информационной *PHK*, которая блокирует рибосомы, синтезирующие α - и β -цепи гемоглобина *HbA* и обуславливает уменьшенное образование его. Эритроциты, не содержащие *HbA* или мало насыщенные им, недолговечны, так как обладают повышенной ломкостью и всегда гипохромны. Болезнь наследуется по рецессивному типу и проявляется у гомозиготов, у которых эритроциты еще разрушаются во внутриутробной жизни. Заболевание характеризуется резкой анемией с интенсивной гиперпластической реакцией костного мозга.

Известны и другие формы гемоглобинопатий, при которых наследуется способность к синтезу измененного гемоглобина (*M*, *D*, *C*), но все они текут легче, чем серповидноклеточная анемия или талассемия.

9. Острая постгеморрагическая анемия. Другие виды анемий

Массивная перинатальная кровопотеря может наблюдаться при нарушениях отделения плаценты или ее предлежании, при травматическом разрыве пупочного канатика или при разрыве сосудов в случае сращения оболочек канатика с плацентой, а также при повреждении плаценты во время операции кесарева сечения. При тугом обвитии пуповины вокруг шеи и тела плода артериальная кровь от новорожденного поступает в плаценту. Сдавление пупочного канатика препятствует возврату этой крови по пупочной вене в организм ребенка. Таким образом, пережатие пупочного канатика сразу же или в процессе родов может привести к значительной острой скрытой кровопотере в плаценту.

В подобных случаях гиповолемический шок и тяжелая гипоксия могут развиваться до рождения или в момент рождения ребенка. У новорожденного отмечаются гипотензия и выраженная бледность кожных покровов, пульс слабый или отсутствует, дыхание поверхностное. Для коррекции необходима немедленная трансфузия цельной крови через пупочный катетер. При отсутствии требующейся крови циркуляция может быть временно поддержана инфузией коллоидных растворов (5% раствор человеческого альбумина, свежезамороженная плазма).

Трансфузия от близнеца к близнецу при многоплодной беременности однойцевыми близнецами может наблюдаться при наличии анастомозирующих сосудов между частями разделенной плаценты. Развивается хроническая трансфузия крови от одного близнеца к другому. Донор в этом случае не соответствует гестационному возрасту (меньше) и

имеет анемию, реципиент значительно крупнее, чем полагается по гестационному сроку. Донору может потребоваться обменное или возмещающее переливание крови. Реципиент может страдать полицитемией.

Анемия вследствие врожденного сфероцитоза. Гемолиз у детей с врожденным сфероцитозом обычно вызывает выраженную гипербилирубинемия, но может развиться и анемия. Значительного увеличения селезенки у новорожденных обычно не наблюдается. В мазке периферической крови определяются сфероциты, эритроциты обладают пониженной осмотической резистентностью. Это нарушение может наследоваться по аутосомно-доминантному типу, следовательно, наличие у одного из родителей гемолитической анемии или спленэктомии в анамнезе может помочь в постановке диагноза. Однако во многих случаях семейный анамнез не свидетельствует о сфероцитозе. В случае тяжелой ранней гипербилирубинемии применяется обменное переливание крови. В более старшем возрасте для борьбы с хронической гемолитической анемией может потребоваться спленэктомия.

Несфероцитарные гемолитические анемии. У новорожденных развивается гемолитическая анемия, которая связана с такими нарушениями ферментных систем эритроцитов, как дефицит пируваткиназы или глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Если у ребенка с гемолитической анемией обнаруживаются тельца Гейнца-Эрлиха, следует провести специальные тесты на активность ферментов. Несфероцитарные гемолитические анемии могут быть диагностированы путем обнаружения дефицита специфических энзимов в эритроцитах больного ребенка.

Гемолитическая анемия вследствие инфекции. Гемолиз выявляется при многих врожденных инфекциях (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия, герпес, сифилис) и при поражении гемолитическими бактериями (*E. coli*, β -гемолитический стрептококк). Желтуха, часто сопутствующая таким состояниям, предполагает возможность инфекционного процесса, особенно если повышен уровень прямого билирубина в крови.

10. Полицитемия и повышенная вязкость крови

Повышенная вязкость крови вследствие высокого гематокритного показателя может быть результатом стаза крови в сосудах, легочного застоя, кардиомегалии и, возможно, васкулярного тромбоза. У ребенка с данной патологией наблюдаются неврологические симптомы (судороги, заторможенность, плохой аппетит), а также кардиореспираторные

нарушения (тахипноэ, тахикардия, цианоз). Новорожденным следует проводить частичное обменное переливание, при котором часть крови изымается и замещается таким же объемом плазмы. Нельзя использовать простую флеботомию (кровопускание), так как в этом случае развивается гиповолемия, и состояние ребенка может ухудшиться. Возможная связь между неонатальной полицитемией и последующей задержкой развития предполагается, но пока не доказана.

11. Лейкоциты

В сосудистом русле плода единичные лейкоциты впервые появляются в конце 3-го месяца. На 5-м месяце их количество составляет в среднем $1,8 \times 10^9$ /л. В это время в крови обнаруживаются нейтрофилы всех стадий развития – от миелобластов до сегментоядерных. Постепенно содержание молодых форм лейкоцитов уменьшается при возрастании общего количества лейкоцитов в крови. На последней неделе внутриутробного развития в крови плода содержится в среднем $9,5 \times 10^9$ /л лейкоцитов ($6-13 \times 10^9$ /л).

Новорожденным свойственен физиологический лейкоцитоз. Через час после рождения количество лейкоцитов в крови составляет в среднем $16,0 \times 10^9$ /л. Максимальное содержание лейкоцитов ($10,0-30,0 \times 10^9$ /л) отмечается в течение первого дня после рождения. Уменьшение содержания лейкоцитов происходит или равномерно, или между 4-м и 9-м днем отмечается небольшое его увеличение. У детей грудного возраста количество лейкоцитов составляет ($6,0-10,0 \times 10^9$ /л). После 1 года содержание лейкоцитов постепенно уменьшается и достигает нормы взрослых ($4,0-9,0 \times 10^9$ /л) после 15 лет.

Лейкоциты новорожденных отличаются высокой осмотической устойчивостью, в периферической крови содержатся молодые нейтрофилы: метамиелоциты и миелоциты. Диаметр нейтрофилов новорожденных несколько больше, чем у взрослых. Двигательная и фагоцитарная их функция ниже, чем у взрослых.

Относительное содержание нейтрофилов и лимфоцитов у детей значительно меняется: в первый день после рождения нейтрофилы составляют 68% от общего количества лейкоцитов, а лимфоциты – 25%. Начиная со 2-го дня, относительное количество нейтрофилов уменьшается, а лимфоцитов увеличивается. В возрасте 5-6 дней содержание нейтрофилов и лимфоцитов выравнивается и составляет 43-44% (первый перекрест). В дальнейшем относительное снижение количества нейтрофилов и увеличение лимфоцитов продолжается. На 2-м месяце после рождения количество лимфоцитов достигает максимума (25-27%), затем количество нейтрофилов увеличивается, а лимфоцитов уменьшается. В возрасте 5-6 лет количество

этих видов лейкоцитов вновь выравнивается (второй перекрест кривых). После 15 лет относительное количество нейтрофилов и лимфоцитов становится таким же, как у взрослых.

В конце внутриутробного развития и вскоре после рождения дифференцируются *T*- и *B*-лимфоциты. Стволовые клетки костного мозга мигрируют в тимус, где под действием гормона тимозина образуются *T*-лимфоциты. *B*-лимфоциты образуются из стволовых клеток костного мозга, мигрировавших в миндалины, червеобразный отросток, пейеровы бляшки. *T*- и *B*-лимфоциты перемещаются в лимфатические узлы и селезенку. Доля *T*-лимфоцитов у ребенка сразу после рождения меньше, чем у взрослых (35-56% всех лимфоцитов). Однако у новорожденных вследствие физиологического лейкоцитоза абсолютное количество *T*-лимфоцитов в крови больше, чем у взрослых. У детей старше 2 лет доля *T*-лимфоцитов такая же, как и у взрослых (60-70%).

У детей первых дней жизни имеется лейкоцитоз с нейтрофилией и сдвигом влево. У детей, родившихся на 7-м месяце беременности и раньше, лимфоциты преобладают над нейтрофилами. У детей, родившихся после 7,5 месяцев беременности, в первые дни жизни отмечается нейтрофилия с выраженным регенеративным сдвигом.

У детей раннего возраста лейкопоэтическая система обладает высокой реактивностью, поэтому лейкоцитоз может развиваться под действием различных физиологических и патологических факторов (страх, боль, глубокое дыхание, кашель, физическое усилие). Сильные раздражения вызывают резкое увеличение числа лейкоцитов в периферической крови с выраженным регенеративным сдвигом нейтрофилов. Эти особенности кроветворного аппарата маленьких детей обуславливают частое развитие лейкомоидных реакций.

При тяжелых инфекционных заболеваниях у детей раннего возраста реакция кроветворной системы имеет индивидуальный характер. В одних случаях развивается выраженный нейтрофильный лейкоцитоз с регенеративным сдвигом, в других – лейкопения, что указывает на недостаточность реакции и является прогностически неблагоприятным признаком. Особенно часто лейкопеническая реакция наблюдается у недоношенных детей и у детей с гипотрофией.

12. Лейкозы

Лейкозы - наиболее тяжелые заболевания кроветворного аппарата у детей и характеризуются системной гиперплазией кроветворной ткани. Наиболее часто острые лейкозы встречаются в возрасте от 2 до 4 лет и от 12 до 14 лет.

Нередко острый лейкоз наблюдается у детей первых месяцев, первых недель и даже первых дней жизни. При лейкозах в раннем возрасте клиническое течение отличается большим полиморфизмом.

В дошкольном возрасте доминирует острый лимфолейкоз (75%). Острый миелолейкоз встречается лишь в 5% случаев. В школьном возрасте нарастает частота острого миелолейкоза (35%), хотя наиболее частой формой остается лимфолейкоз (50%). Мальчики болеют острым лимфолейкозом в 5 раз чаще, чем миелолейкозом, а у девочек лимфолейкоз бывает только в 2 раза чаще, чем миелолейкоз. Хронический лимфолейкоз в детском возрасте не встречается.

На основании лейкоцитарной картины крови у детей, страдающих острым лейкозом, определение формы лейкоза является весьма затруднительным, и нередко возможно только после проведения гистохимических реакций, позволяющих дифференцировать бластные клетки лимфоидного и миелоидного ряда. У детей младшего возраста острый лейкоз чаще всего является алейкемическим или сублейкемическим, в то время как хронический миелолейкоз почти всегда имеет лейкокемический характер.

В развитии лейкоза имеет значение наследственность. Наследуются генотипически обусловленные особенности биохимических процессов, способные вызвать изменения лейкопоза при действии определенных экзогенных и эндогенных факторов. Наследственная передача этих особенностей осуществляется по аутосомно-рецессивному типу. При семейных формах болезни у гомозиготных близнецов экспрессивность высока, и внешние факторы существенной роли не играют. В остальных случаях пенетрантность гена невелика, и внешние факторы, воздействуя на организм, могут иметь большое значение для проявления болезни.

Хронический миелолейкоз у детей раннего возраста имеет более злокачественное течение, чем у взрослых.

13. Лейкемоидные реакции

Лейкемоидные реакции у детей наблюдаются чаще, чем у взрослых, поскольку имеется незрелость кроветворной ткани. Чаще других наблюдаются лейкемоидные реакции лимфо-моноцитарного типа, реже – миелоидного типа. Основной причиной их развития является острая инфекция: краснуха, коклюш, ветряная оспа, скарлатина, септические состояния. В крови обнаруживается лейкоцитоз, обычно $(30-60) \times 10^9 /л$, лимфоцитоз 70-80%. Содержание эритроцитов и тромбоцитов в пределах нормы, хотя в некоторых случаях может иметь место анемия и

тромбоцитопения. Дифференциальная диагностика лейкомоидных реакций с лимфобластным лейкозом основана на оценке костномозгового кроветворения. При лейкомоидной реакции оно не имеет качественных и количественных изменений.

Миелоидные лейкомоидные реакции у детей могут наблюдаться при тяжелом инфекционном процессе (сепсис, скарлатина), гемолитическом кризе, при длительном приеме глюкокортикоидов. В крови выявляется лейкоцитоз, нейтрофилия с ядерным сдвигом влево до миелобластов, отсутствует лейкомический провал.

Обычно, при лечении основного заболевания, изменения в крови при лейкомоидной реакции исчезают через 3-5 недель, реже сохраняются до 3 месяцев. Длительное отсутствие терапевтического эффекта требует постановки больного ребенка на диспансерный учет. Подобным образом поступают и с больными, у которых лейкомоидные реакции протекают с анемией и тромбоцитопенией, чтобы исключить развитие заболеваний системы крови.

14. Тромбоциты

В первые часы после рождения количество тромбоцитов в крови составляет $(140-400) \times 10^9/\text{л}$. У взрослых содержание тромбоцитов в крови $(200-400) \times 10^9/\text{л}$. Таким образом, после рождения количество тромбоцитов в крови такое же, как у взрослых или несколько понижено. Через 7-9 дней после рождения содержание тромбоцитов в крови снижается до $(164-178) \times 10^9/\text{л}$, а к концу 2-й недели вновь возрастает до первоначальной величины. В дальнейшем уровень тромбоцитов в крови изменяется незначительно. Чем младше ребенок, тем больше у него содержание юных форм тромбоцитов.

При повреждении кровеносных сосудов происходит агрегация тромбоцитов. У новорожденных она выражена слабее, чем у взрослых. Для завершения процесса агрегации требуется больше времени, а количество тромбоцитов, которые подвергаются агрегации, меньше. У новорожденных выделение тромбоцитами тканевого фактора 3 и серотонина выражено слабее, чем у взрослых.

15. Свертывание крови

Кровь плода до 4-5 месяцев лишена способности к свертыванию, что объясняется отсутствием фибриногена. Фибриноген (фактор I) появляется в плазме на 4-5-м месяце внутриутробного развития в количестве всего 0,6 г/л. К рождению его содержание на 10-30% меньше, чем у взрослых, и достигает

нормы взрослых (2-4 г/л) в течение 2-4 дней после рождения. Протромбин (фактор II) в крови плода появляется на 5-м месяце. К рождению уровень протромбина составляет около 90% нормы взрослых. Акцелератор-глобулин (фактор V) появляется в конце 4-го месяца, к 7-8 месяцам его содержание повышается до 37% нормы взрослых, сохраняясь на этом уровне до рождения. У плода понижена активность фибринстабилизирующего фактора XIII.

Гепарин у плодов в отдельных случаях определяется с 5 месяцев. Его концентрация в крови увеличивается и после 7 месяцев оказывается почти в два раза больше, чем у взрослых. К рождению концентрация гепарина снижается и оказывается близкой к норме взрослых. Несмотря на низкую концентрацию некоторых факторов свертывания крови и высокую концентрацию гепарина, время свертывания крови у плодов с 6 месяцев близко к норме взрослых.

В период новорожденности концентрация факторов свертывания II, VII, IX, X, XI, XIII ниже, чем у взрослых. Содержание фактора V, по одним данным, близко к норме взрослых, по другим – значительно ниже. Содержание фактора VIII варьирует в границах нормы взрослых. Имеет место недостаточность тромбоцитарных факторов. Содержание антитромбопластинов и антитромбиновая активность крови у новорожденных ниже, чем у взрослых. Фибринолитическая активность крови в раннем онтогенезе может быть разной: по одним данным, она низкая, по другим – высокая.

Таким образом, выработка отдельных факторов свертывающей системы в раннем онтогенезе развивается неодновременно. Для новорожденных характерна низкая концентрация многих факторов и большие индивидуальные различия в их содержании. Время свертывания у новорожденных приблизительно такое же, как у взрослых (5 минут), продолжительность кровотечения (2-4 минуты). Это объясняется тем, что скорость свертывания крови определяется не только концентрацией отдельных факторов, но и их соотношением. Кроме того, концентрация отдельных факторов, в том числе и протромбина, и у взрослых, и у новорожденных превышает необходимую для полноценного свертывания крови.

В течение 1-го года после рождения содержание большинства факторов увеличивается. У детей 1-7 лет уровень протромбина соответствует уровню взрослых, концентрация факторов V и VII ниже, чем у взрослых, количество фибриногена в среднем 2,6 г/л. Концентрация прокоагулянтов и антикоагулянтов устанавливается лишь к концу подросткового возраста. Несмотря на это, скорость свертывания крови у детей всех возрастов мало отличается от скорости взрослых.

16. Геморрагические диатезы

Это понятие объединяет целый ряд заболеваний с различной этиологией и патогенезом, которые характеризуются кровоточивостью. Кровоточивость может иметь разные формы (от петехий до кровотечения). В одних случаях кровоточивость представляет собой основное проявление болезни (при гемофилии, тромбоцитопенической пурпуре, болезни Шенлейн-Геноха), в других случаях сопутствует иным болезням, осложняя их течение (инфекционные заболевания, болезни печени, лейкозы, болезни почек).

В основе патогенеза кровоточивости, независимо от ее этиологии, могут быть нарушения свертывающей системы крови, количественные и качественные изменения кровяных пластинок, повышение проницаемости сосудистой мембраны. К первой группе относится гемофилия *A* и *B*, при которых отсутствуют VIII и IX факторы свертывающей системы, и парагемофилические заболевания, где свертывание нарушено вследствие недостатка какого-либо из факторов – I, II, V или VII.

Тромбопеническая пурпура, или болезнь Верльгофа, характеризуется тромбопенией вследствие нарушения тромбообразования в костном мозгу. В периферической крови наряду с гигантскими формами циркулируют мелкие, измененной формы тромбоциты. Свертываемость крови остается нормальной, но увеличивается продолжительность кровотечения, и очень плохо выражена ретракция сгустка.

Болезнь Шенлейн-Геноха встречается у детей различных возрастов, чаще всего у детей дошкольного и школьного возраста. Этиология и патогенез болезни не установлены. Полагают, что в основе ее лежит гиперергическая реакция сосудов на инфекционно-токсические факторы.

Известны наследственно-семейные тромбопатии (тромбастиения Гланцмана), при которых замедлена или отсутствует ретракция кровяного сгустка, и тромбопатия Виллебранда, характеризующаяся увеличением времени кровотечения.

17. Групповые признаки крови

Агглютиногены *A* и *B* формируются в эритроцитах к 2-3-ему месяцу внутриутробного развития. Однако способность к реакции этих агглютиногенов с соответствующими агглютинидами при рождении низка, приблизительно в 5 раз меньше, чем у взрослых. Наибольшая способность к реакции агглютинации достигается лишь к 10-20-летнему возрасту.

Агглютиногены *M* и *N* обнаруживаются в эритроцитах плода в конце 3-го месяца внутриутробного развития и к 5-му месяцу формируются окончательно. Агглютиногены системы резус определяются у плода 2-2,5 мес. Есть данные, указывающие на более высокую способность резус-агглютиногенов вызывать образование антирезус-агглютининов, чем у взрослых.

В отличие от агглютиногенов α - и β -агглютинины в онтогенезе образуются относительно поздно. По одним данным, агглютинины начинают вырабатываться только через 2-3 месяца после рождения, по другим – агглютинины имеются у 50-60% новорожденных. Титр агглютининов у детей первых месяцев после рождения низкий и колеблется от 2 до 8. Иначе говоря, уже при сравнительно небольшом разведении сыворотки она перестает вызывать агглютинацию эритроцитов. У взрослых титр α -агглютининов колеблется от 64 до 512, а β -агглютининов – от 16 до 64.

Групповые свойства крови человека определяются генами, один из которых получен от отца, другой от матери. Признаки групп крови системы *ABO* передаются тремя генами: два из них, *A* и *B* – доминантные, а третий, *O* – рецессивный. В зависимости от того, какие гены унаследованы, оплодотворенная яйцеклетка и развивающийся из нее организм могут быть гомозиготными или гетерозиготными. В фенотипе группы крови *A* и *B* определяются наличием хотя бы одного гена *A* или *B*. Так, группа крови *A* имеют дети с генотипами *AA* или *AO*. Группа крови бывает *O* только при отсутствии генов *A* или *B* (генотип *OO*). Генотипы, определяющие группы крови системы *ABO* следующие: группа *O* – *OO*, группа *A* – *AA* или *AO*, группа *B* – *BB* или *BO*, группа *AB* – *AB*.

В эритроцитах детей не может быть агглютиногенов, которых нет в эритроцитах родителей. Возможность появления у родителей с группой крови *A* или *B* детей с группой крови *O* объясняется тем, что оба родителя гетерозиготны и имеют генотипы *AO* и *BO* или *BB* и *BO*.

Наличие или отсутствие в эритроцитах резус-фактора (агглютиногена *Rh*) также определяется генотипом человека. Существует несколько разновидностей агглютиногена *Rh*, обладающих разной способностью вызывать образование антирезус-агглютининов у резус-отрицательных людей, эритроциты которых содержат агглютиногены *rh*, обладающие слабыми иммунными свойствами. Каждый агглютиноген системы резус развивается вследствие наличия в генотипе соответствующего аллеломорфного гена. Гены, обеспечивающие образование агглютиногенов *Rh*, являются доминантными, а *rh* – рецессивными. Поэтому у резус-отрицательных родителей рождаются только резус-отрицательные дети. Если

оба родителя резус-положительные, то лишь 6% детей резус-отрицательные. Если один из родителей резус-положительный, а другой резус-отрицательный, в 30% случаев рождаются резус-отрицательные дети.

Вследствие наличия нескольких аллеломорфных генов генотипы, определяющие резус-принадлежность человека, имеют много разновидностей. От комбинации генов зависит способность эритроцитов вызывать иммунные реакции, приводящие к образованию антирезус-агглютининов в организме резус-отрицательных людей. Это сказывается, в частности, на выраженности конфликта по резус-фактору между организмами резус-положительного плода и резус-отрицательной матери.

18. Гемолитическая болезнь новорожденных

Статистически установлено, что несовместимость по резус-фактору у резус-отрицательных матерей должна встречаться в 9,5-13% всех браков, однако гемолитическая болезнь новорожденных встречается только в 0,3-0,7% случаев, иначе говоря, ребенок с гемолитической болезнью рождается только у одной из 20-25% резус-отрицательных женщин. Следовательно, помимо несовместимости по резус-фактору, должны играть роль и другие факторы, например, проницаемость плаценты для распавшихся эритроцитов плода и для резус-антител, образовавшихся в материнском организме. По-видимому, степень проницаемости плаценты у разных женщин весьма неодинакова и при известных условиях может изменяться. Так, при латентно текущих заболеваниях во время беременности может повыситься проницаемость плацентарных сосудов. Чувствительность резус-отрицательных женщин к резус-антигену в разных случаях неодинакова. Замечено, что резус-отрицательные женщины, родившиеся от резус-отрицательных матерей, обладают высокой чувствительностью к резус-антигену, выработка антител у них происходит быстрее, так что даже дети от первой беременности оказываются больными гемолитической болезнью.

Резус-отрицательные женщины, имевшие резус-положительных матерей, обладают гораздо меньшей чувствительностью к резус-фактору, и больные дети у них рождаются только после многократных беременностей или вообще не появляются. Возможно, что малая чувствительность этих женщин к резус-антигену объясняется иммунологической толерантностью, развивающейся во время эмбриональной жизни, по отношению к резус-фактору материнского организма. Имеет значение также способность материнского организма к выработке антител (резус-антиген образуется рано).

Высокий титр антител в крови беременной женщины и высокая проницаемость для них плацентарных сосудов может привести плод к гибели.

Возможны также преждевременные роды и смерть ребенка вскоре после рождения. Гемолитическая анемия, развивающаяся у плода под действием материнских антител, вызывает у него резкую гиперплазию кроветворного аппарата, выражающуюся в возникновении многочисленных очагов экстрамедуллярного гемопоеза и появлении в циркулирующей крови большого количества ядерных форм эритроцитов (эритробластов, нормобластов), увеличение количества ретикулоцитов. При гемолитической болезни плод находится в состоянии хронической гипоксии вследствие развивающейся анемии и интоксикации продуктами распада эритроцитов и, прежде всего, непрямым билирубином.

Непрямой билирубин, накапливающийся в крови, особенно легко растворяется в тканях, богатых липидами: нервной ткани, коре надпочечников, жировой клетчатке, и оказывают токсическое действие, разобщая процессы окисления и фосфорилирования, связывая *НАД* и цитохром *С*. Проникая в нейроны головного мозга, преимущественно в активно функционирующие ядра, билирубин вызывает ядерную желтуху, проявляющуюся рядом неврологических симптомов (энцефалопатия).

Гемическая гипоксия влияет на сердце, вызывая изменения внутрижелудочковой проводимости, сердечного ритма, изменение комплекса *QRS*, характерные для гипоксии миокарда. Первым показателем гемолитической болезни новорожденных является повышение активности сорбитадегидрогеназы в плазме крови пупочных сосудов - ферментов, специфичных для повреждения печени.

Резус-несовместимость обычно указывает на наличие антител к поверхностному антигену *D* эритроцитов, хотя одновременно может быть несовместимость по *C*- и *E*-факторам резус-системы. Для предупреждения резус-иммунизации несенсибилизированной резус-отрицательной женщине назначают *Rh (D)*-иммуноглобулин на 28-й недели беременности и повторно после рождения ребенка или в момент амниоцентеза, а также при выкидыше. Иммуноглобулин не следует назначать, если отец ребенка также резус-отрицательный, так как у плода в этом случае на эритроцитах резус-антигена нет.

Основное лечебное мероприятие – обменное переливание крови с использованием резус-отрицательных эритроцитов. Объем переливаемой крови соответствует двойному объему циркулирующей крови ребенка, при этом замещается 85% крови ребенка с удалением циркулирующих антител, сенсибилизированных эритроцитов и избыточного билирубина. Большинство новорожденных с резус-конфликтом не требуют обменных трансфузий крови в неонатальном периоде, однако, анемия у них может развиваться в результате медленно протекающего гемолиза. Таким детям можно перелить резус-

отрицательные эритроциты.

Несовместимость по системе *ABO* возникает тогда, когда мать имеет группу *0*, а плод – группу *A*, *B* или *AB*. Групповая несовместимость реже вызывает тяжелые анемии, как при несовместимости по резус-фактору. Смертность в этих случаях не превышает 10,8%. Менее тяжкие последствия объясняются тем, что у плода и новорожденного еще недостаточно развиты антигены *A* и *B*.

Несоответствие между генами материнского организма и плода по системе *ABO* достигает 28,5%. Принадлежность беременной к *0* группе увеличивает недоношенность у первородящих, так как в этих условиях затрудняется адаптация к беременности. Заболевания, сопутствующие беременности, наличие у женщины иммунных антител нарушают взаимосвязь организма беременной с плодным яйцом, что способствует недонашиванию. В 5-6 недель все беременные гомоспецифичны, а с 11-12 недель развивается несовместимость по системе *ABO*. По-видимому, это имеет биологическое значение. Накопление агглютининов α и β в пограничных средах плодного яйца (в околоплодных водах, меконии, сыровидной смазке и плаценте) предохраняет плод от воздействия групповых антител, так как реакция соединения антигенов с антителами происходит не в организме плода, а в окружающей его среде, в плаценте. Гипоксия, механическая травма последа способствуют проникновению групповых антигенов материнского организма в полость амниона.

В последе истинной *ABO* дифференцировкой, совпадающей с групповой дифференцировкой материнского организма, обладают только децидуальная оболочка и ткань базальной пластинки плаценты, имеющие материнское происхождение. Остальные структуры этого органа обладают *ABO* специфичностью, обусловленной выделением антигенов плодом и материнским организмом.

Иммунологический конфликт может возникнуть и при несовместимости материнского организма и плода по антигенам лейкоцитов. У беременных в крови обнаруживаются противолейкоцитарные антитела – лейкоагглютинины и лейкоцитотоксины.

В клинической практике встречается несовместимость по редким группам крови, например, таким, как Келл и Даффи. И хотя такие случаи редки, они могут быть весьма тяжелыми. Также как, при резус- и *ABO*-несовместимости, у ребенка развиваются анемия и гипербилирубинемия. Лечение аналогично таковому при резус-конflikте: кровь, используемая для обменного переливания, не должна содержать сенсибилизирующего антигена.

Рекомендуемая литература

1. *Абрамов М.Г.* Гематологический атлас. – М.: Медицина, 1985. – 344 с.
2. *Алексеев И.В., Замараева И.В., Владимирская Е.Е., Кумашева Н.А.* Развитие системы кроветворения у плода человека // Гематол. и трансфузиол.. – 1995. - № 5. – С. 26-29.
3. *Воробьев А.И., Дризе Н.И., Чертков И.Л.* Схема кроветворения: 1995 // Проблемы гематологии. – 1995. – № 1. – С. 7-14.
4. *Гаврилов О.К., Козинец Г.И., Черняк Н.Б.* Клетки костного мозга и периферической крови (структура, биохимия, функция). – М.: Медицина, 1985. – 286 с.
5. *Герман С.В.* Метгемоглобинемии: особенности патогенеза и клиники // Клин. медицина. – 1999. - № 4. – С.9-12.
6. *Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлустов И.А.* Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1997. – 218 с.
7. *Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю.* Механизмы локальной регуляции кроветворения. – Томск, 2000. – 148 с.
8. *Демичев С.В.* Алгоритм дифференциальной диагностики анемий // Клин. медицина. – 1998. - № 9. – С. 29-32.
9. *Джальчинова В.Б., Чистяков Г.М.* Эозинофилы и их роль в патогенезе аллергических заболеваний // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. - № 5. – С.42-45.
10. *Дыгай А.М., Клименко Н.А.* Воспаление и гемопоэз. – Томск, 1992. – 297 с.
11. *Захаров Ю.М.* Лекции по физиологии системы крови. – Челябинск, 1998. – 152 с.
12. *Захаров Ю.М.* Молекулярные и клеточные механизмы регуляции эритропоэза. – Вестник РАМН – 2000. - №5. – С. 4-9.
13. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. *Г.И. Козинца и В.А. Макарова.* – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.
14. *Кассирский И.А., Алексеев Г.А.* Клиническая гематология. – М.: Медицина, 1970. – 800 с.
15. *Кисляк Н.С., Ленская З.В.* Клетки крови у детей в норме и патологии. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
16. *Козинец Г.И.* Интерпретация анализов крови и мочи. Клиническое значение анализов. – СПб.: АОЗТ “САЛИТ”, 1995. – 123 с.
17. *Кременецкая А.М., Воробьев И.А., Сидорова Ю.В. и др.* Морфология лимфоцитов // Тер. архив. – 1998. - № 7. – С.37-39.

18. Луговская С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов (обзор литературы) // Клини. лаб. диагностика. – 1997. - № 9. – С. 10-16.
19. Маянский Д.Н., И.Г. Урсов Лекции по клинической патологии. – Новосибирск, 1997. – 429 с.
20. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. и др. Апоптоз нейтрофилов // Иммунология. – 1999. - № 6. – С. 11-19.
21. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика. – СПб.: “Гиппократ”, 1995. – 205 с.
22. Моршакова Е.Ф., Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 3. –12-16.
23. Нестерова И.В., Колесникова Н.В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов // Гематол. и трансфузиол. - 1999. – № 2. – С. 43-47.
24. Никитин Д.О., Маякова С.А. Хронический миелолейкоз у детей // Гематол. и трансфузиол. – 1999. - № 4. – С. 40-43.
25. Никитин Е.А., Баранова А.В., Асеева Е.А. Домрачева Е.В. Молекулярно-цитогенетические нарушения при хроническом лимфолейкозе // Гематол. и трансфузиол. – 2000. - № 3. – С. 61-63.
26. Новицкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С., Шевцова Н.М. Гемопозэ, гормоны, эволюция. – Новосибирск: Наука, 1997. – 432 с.
27. Патологическая физиология: Учебник для медицинских вузов / Под ред. В.В. Новицкого и Е.Д. Гольдберга. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2001. – 716 с.
28. Подберезин М.М. Современные методы диагностики аутоиммунных гемолитических анемий // Гематол. и трансфузиол. – 1998. - № 1. – С. 15-18.
29. Погорелов В.М., Козинец Г.И. Морфология апоптоза при нормальном и патологическом гемопоэзе // Гематол. и трансфузиол. – 1995. - № 5. – С. 7-24.
30. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
31. Руководство по гематологии: В 2 томах / Под ред. А.И. Воробьева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985.
32. Сарычаева Т.Г., Козинец Г.И. Морфофункциональная характеристика эритрона в норме (обзор литературы). // Клини. лаб. диагностика. – 2001. – № 5. – С. 3-8.
33. Сучков А.В., Митирев Ю.Г. Анемия // Клини. медицина. – 1997. - № 7. – С. 71-75.
34. Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Т.А и др. Патологическая физиология. – М.: ОАО Изд-во “Экономика”, 1999. – 616 с.
35. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М., 2001. – 223 с.

36. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. – Екатеринбург, 2002. – 260 с.
37. Чертков И.Л., Дризе Н.И. Как обеспечивается поддержание кроветворной системы // Гематол. и трансфузиол. – 1998. - № 4. –3-8.
38. Чертков И.Л., Дризе Н.И. Принципы организации стволового отдела кроветворной системы // Гематол. и трансфузиол. – 2000. - № 4. – С. 38-42.
39. Шамоу И. Гемолитические анемии // Врач. – 1999. - № 2. – С. 19-21.
40. Шиффман Ф.Дж. Патифизиология крови. Пер. с англ. – М.-СПб.: БИНОМ-Невский диалект, 2000. – 448 с.
41. Шкловская Е.В., Орловская И.А., Козлов В.А. Негативные регуляторы гемопоэза // Гематол. и трансфузиол. – 1998. - № 6. – С. 39-43.
42. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Северин М.В. Система крови и экстремальные воздействия на организм. – Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 194 с.

СОДЕРЖАНИЕ

СОВРЕМЕННАЯ СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ	6
НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ	10
1. <i>Нарушения общего объема крови</i>	10
2. <i>Структура, метаболизм и функции эритроцита</i>	11
3. <i>Нарушение структуры и функции эритроцита</i>	14
АНЕМИИ И ЭРИТРОЦИТОЗЫ	19
1. <i>Распознавание анемий</i>	19
2. <i>Классификация анемий</i>	20
3. <i>Острая постгеморрагическая анемия</i>	21
4. <i>Железodefицитные анемии</i>	23
5. <i>B12-дефицитные (пернициозные) анемии</i>	28
6. <i>Фолиеводефицитные анемии</i>	33
7. <i>Сидеробластные (сидероахрестические) анемии</i>	35
8. <i>Гемолитические анемии</i>	38
9. <i>Мембранопатии</i>	40
10. <i>Энзимопатии</i>	43
11. <i>Талассемии (наследственные гемоглобинопатии)</i>	46
12. <i>Серповидно-клеточная анемия</i>	48
13. <i>Апластическая анемия</i>	50
14. <i>Эритроцитозы</i>	53
НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ	54
1. <i>Лейкоциты (общие сведения)</i>	54
2. <i>Развитие гранулоцитов</i>	55
3. <i>Функции нейтрофилов</i>	57
4. <i>Аномалии гранулоцитов</i>	59
5. <i>Агранулоциты</i>	61
5. <i>Качественные и количественные особенности лейкоцитов периферической крови</i>	65
ЛЕЙКОЦИТОЗЫ	67
ЛЕЙКОПЕНИИ, АГРАНУЛОЦИТОЗ	73
1. <i>Лейкопении</i>	73
2. <i>Агранулоцитоз</i>	80
ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ	85
ЛЕЙКОЗЫ	90

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ.....	100
1. Система крови	100
2. Органы кроветворения	100
3. Количество крови в организме и ее свойства	101
4. Гемоглобин	106
5. Железодефицитные анемии	107
6. Мегалобластические анемии	109
7. Апластические анемии	110
8. Наследственные анемии	111
9. Острая постгеморрагическая анемия. Другие виды анемий	112
10. Полицитемия и повышенная вязкость крови	113
11. Лейкоциты	114
12. Лейкозы	115
13. ЛейкемOIDные реакции	116
14. Тромбоциты	117
15. Свертывание крови	117
16. Геморрагические диатезы	119
17. Групповые признаки крови	119
18. Гемолитическая болезнь новорожденных	121
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	124