

ЭРИТРОЦИТОЗЫ И ЭРИТРОПЕНИИ (АНЕМИИ)

Эритроцит — высокодифференцированная зрелая клетка красной крови; в эритроците человека и высших животных отсутствует ядро. У мужчин число эритроцитов составляет $4,0—5,0 \cdot 10^{12}/л$, а у женщин — $3,9—4,7 \cdot 10^{12}/л$. В нормальных условиях эритроцит имеет форму двояковогнутой линзы диаметром $7,2—8,5$ мкм и толщиной $2,2$ мкм. Общая поверхность всех эритроцитов при такой форме каждого из них составляет 3000 м², т.е. в 1500 раз больше поверхности тела. Если бы эритроцит имел форму шара, то общая поверхность всех эритроцитов снизилась бы на 20% , а расстояние от центра клетки до поверхности возросло с $0,85$ до $2,5$ мкм, что уменьшило бы связывание гемоглобина кислорода.

В процессе эмбрионального развития место эритропоэза изменяется.

Выделяют *мезодермальный период эритропоэза*, который осуществляется в течение 5 дней эмбрионального развития в желточном мешке и мезодермальной ткани; *гепатолиенальный период*, длящийся до $4—5$ мес в печени и селезенке, и *костномозговой период*, включающийся позже и существующий всю жизнь. В раннем эмбриональном периоде действует так называемый мегалобластический тип кроветворения, при котором в процессе созревания красного ростка образуется конечная зрелая клетка — мегалоцит (от греч. *megalos* — огромный). Это клетка большого размера ($10—12$ мкм), эллиптической формы и насыщена гемоглобином, вследствие чего выглядит интенсивно окрашенной — гиперхромной без центральной зоны просветления. Вместе с тем способность такого гемоглобина и мегалоцита связывать и отдавать кислород ниже, чем гемоглобина и эритроцита взрослого человека.

По мере созревания организма на смену мегалобластического типа кроветворения приходит нормобластический тип кроветворения, при котором в процессе развития красного ростка образуется конечная зрелая клетка — нормоцит, или эритроцит. Созревание нормоцита идет от полипотентной кровяной клетки к родоначальной клетке красного ростка — эритробласту,

далее следует нормобласт (выделение этой клетки дискутируется), затем непосредственный предшественник эритроцита ретикулоцит, который превращается в эритроцит. Общая закономерность созревания эритроцита следующая:

- 1) уменьшение размера клетки;
- 2) увеличение оксифильности, связанное с накоплением гемоглобина, в связи с чем обычно выделяют базофильный, полихроматофильный и оксифильный эритробласты;
- 3) удаление ядра путем выталкивания после его превращения в пикнотическое тельце. Возможны также кариорексис или кариолизис.

Непосредственный предшественник эритроцита ретикулоцит является нормальной составной частью крови. Ретикулоцитов в крови 0,5—1,2 %. При суправитальной окраске мазка крови в цитоплазме незрелого эритроцита обнаруживается зернистость (сеточка), которая получила название *substancia reticulo fitamentosa* (вещество, любящее краситься). Это вещество представляет собой пентозонуклеиновую кислоту, которая при дозревании клетки исчезает. При обычной посмертной (после фиксации) окраски мазка крови ретикулоцит выглядит как полихроматофил, так как принимает и основные, и кислые краски. Количество ретикулоцитов (полихроматофилов) отражает регенераторные возможности красного ростка крови. Так, при острой кровопотере резкое увеличение числа ретикулоцитов в периферической крови (обычно на 3—5-й день после кровопотери) свидетельствует о стимуляции эритропоэза и способности красного ростка к усиленной регенерации. Напротив, отсутствие ретикулоцитоза при острой кровопотере или других анемиях является негативным признаком, свидетельствующим о неспособности красного ростка крови к восстановлению числа эритроцитов в периферической крови. Вместе с тем значение ретикулоцитоза далеко не всегда является положительным, и в каждом конкретном случае оно должно оцениваться индивидуально. Так, при истинной эритремии, или болезни Вакеза—Ослера, на фоне резкого увеличения числа эритроцитов возрастание

количества ретикулоцитов свидетельствует о патологической (опухоловой по природе) регенерации клеток красного ростка. Эритроцитоз и ретикулоцитоз при первичном раке почек также имеют патологический характер, что связано с усиленной выработкой почками эритропоэтинов, а при кислородном голодании являются приспособительными реакциями, хотя также связаны с увеличением выработки эритропоэтинов, но обеспечивают возрастание кислородной емкости крови.

В периферической крови при разных формах патологии ее красного ростка могут появляться еще более измененные клетки — эритроциты с разными включениями, необычных размера и формы. Исследование мазка крови может дать важную, а иногда определяющую информацию для постановки диагноза заболевания системы крови. Наиболее часто патологическими формами клеток в периферической крови являются следующие:

- *эритробласт* — родоначальная клетка нормального эритроидного ростка крови. Встречается при тяжелых анемиях, болезни Вакеза—Ослера, лейкозах;
- *мегалобласт* — родоначальная клетка эмбрионального, мегалобластического ростка крови. Обычно обнаруживается при злокачественных анемиях;
- *базофильная пунктация эритроцитов* — рассеянные зерна синего цвета, чаще одинакового размера. Представляют собой проявление дистрофии (рибосомальная преципитация) при интоксикации свинцом, алкоголем, лекарственными препаратами;
- *тельца Хауэлла—Жолли* — осколки ядер мегалобласта. Выявляются при злокачественных анемиях;
- *кольца Кэбота—Клайна* — образования в виде кольца или восьмерки, чаще являются остатками ядерной оболочки мегалобласта. Выявляются при злокачественных анемиях;
- *полихроматофил* — непосредственный предшественник нормоцита (эритроцита); при обычной окраске он серого цвета, а при суправитальной

— ретикулоцит. Имеется в норме, число этих клеток возрастает при регенераторных анемиях;

- *микроцит, макроцит, мегалоцит* — зрелые клетки эритроидного ряда, отличающиеся размером (в норме 7—8 мкм). Встречаются при разных формах анемии;
- *анизоцитоз* — понятие, используемое для обозначения клеток разного размера в одном мазке крови;
- *пойкилоцитоз (пойкилоцит)* — понятие, отражающее наличие в одном мазке крови клеток разной, иногда причудливой, формы. Наблюдается при железодефицитной и пернициозной анемии, ожоговой болезни, миелофиброзе и др.;
- *овалоцит (овалоцитоз)* — гипохромный эритроцит, не имеющий в центре прокрашивания. Встречается при гипохромных анемиях;
- *мишеневидный эритроцит (кодоцит)* — клетка в форме мишени (увеличение прокрашивания в центре). Обнаруживается при гемоглобинопатиях, талассемии, болезнях печени;
- *акантоцит* — шарообразный эритроцит, имеющий по своей поверхности выпячивания различных формы и величины. Наблюдается при алкогольном поражении печени, спленэктомии и др.;
- *дегмацит, «надкусанная» клетка* — клетка с равномерной вырезкой участка цитоплазмы. Наблюдается при дефиците Г-6-ФД и образуется при разрушении эритроцита клетками РЭС;
- *стоматоцит* — ротообразная чашеобразная клетка, эритроцит в форме чаши; является наследственной патологией (наследственный стоматоцитоз). Встречается при алкоголизме, циррозе печени, опухолях;
- *эхиноцит* — зубчатая клетка, имеющая на поверхности равномерно распределенные шипы одинакового размера. Встречается при уремии, недостаточности пируваткиназы, язве и раке желудка и др.

ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Эритроцитозами обычно называют состояния, при которых наблюдается увеличение числа эритроцитов в единице объема крови.

Классификация и формы эритроцитозов. Выделяют истинные, или абсолютные, эритроцитозы — их называют также эритремиями. Представляют самостоятельные нозологические формы заболеваний системы крови, например болезнь Вакеза—Ослера, и симптоматические (вторичные) эритроцитозы, которые представляют одно из проявлений других, негематологических заболеваний, например болезней почек, гипоксических состояний, изменений кровообращения и др.

Истинные (абсолютные) эритроцитозы. Наиболее важное значение имеет болезнь Вакеза—Ослера. Она рассматривается как опухолевое миело-пролиферативное заболевание кроветворной системы, характеризующееся увеличением количества зрелых эритроцитов (одновременно тромбоцитов и зрелых гранулоцитов) в периферической крови, прогрессирующим течением и отсутствием спонтанных ремиссий и выздоровления.

Этиология. Этиология неизвестна, в основе **патогенеза** лежит мутация на уровне клетки-предшественницы миелопоэза; в 25—30 % случаев в клетках обнаруживаются хромосомные aberrации: анеуплоидия, трисомия, делеции и др. Болезнь Вакеза—Ослера имеет моноклональную неопластическую природу, поскольку во всех миелоидных клетках имеется одна и та же форма изофермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Безграничное размножение клеток миелоидного, особенно эритроидного, ряда и полицитемия сопровождаются сгущением крови, гиперкоагуляцией и тромбозами, гемодинамическими нарушениями. Вместе с тем наряду с тромбозами при данном заболевании нередко встречаются геморрагии, что связано с неполноценностью тромбоцитов и гипофибриногенемией.

Трехростковая гиперплазия (эритроидная, гранулоцитарная и мегакариоцитарная) во многом определяет патоморфологическую картину болезни и ее клинические проявления. В период развития патологии имеется

красно-вишневый костный мозг, вытесняющий жировую ткань. Он содержит значительное количество ядерных форм клеток эритроидного ряда, гранулоцитов на разных этапах созревания, мегакариоцитов. Мегакариоциты отличаются большим полиморфизмом, среди гранулоцитов может быть высокое содержание эозинофильных клеток. В селезенке и печени — очаги трехросткового кроветворения, определяющие увеличение размера органов. Экстрамедуллярные очаги могут обнаруживаться и в других органах, например в лимфатических узлах, почках и др. По мере прогрессирования болезни начинают появляться пучки ретикулярных и коллагеновых волокон, которые, увеличиваясь в очагах миелоидной ткани, постепенно замещают ее, приводя к фиброзу. При переходе заболевания в миелолейкоз в ткани начинают преобладать бластные клетки.

На вскрытии обычно обнаруживают множественные тромбы в сосудах внутренних органов и мозга, гипертрофию миокарда левого желудочка сердца, изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Клинические проявления. Выделяют два основных синдрома: *плеторический*, связанный со сгущением крови, изменением микроциркуляции и центрального кровообращения, и *миелопролиферативный*, обусловленный гиперплазией миелоидной ткани, прежде всего костного мозга, селезенки и печени. Заболевание характеризуется постепенным началом и медленным нарастающим развитием; проявляется быстрой утомляемостью, слабостью, головокружением, головными болями и болями в костях, эритро-мелалгией — гиперемия и цианоз пальцев рук с болями; возможны боли в сердце, часто имеются чувство жара, зуд кожи, на высоте развития похудания обращают на себя внимание эритема кожных покровов и слизистых оболочек, инъектированность склер («кроличьи глаза»), телеангиэктазии. Характерны гиперволемия, систолическая артериальная гипертония; вследствие тромбоцитоза и сгущения крови возникают распространенные нарушения

микроциркуляции, наблюдаются тромбозы и тромбоэмболии, геморрагии.

Возможны язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

Изменение состава крови характеризуется эритроцитозом, иногда достигающим до очень высоких цифр, увеличением уровня гемоглобина и гема-токрита, ретикулоцитозом, замедлением СОЭ. Количество тромбоцитов обычно резко увеличено, обнаруживается нейтрофильный или нейтро-фильно-эозинофильный лейкоцитоз, регенеративный ядерный сдвиг ней-трофилов влево. Может наблюдаться относительная лимфо- и моноцито-пения. В мозговом кроветворении обнаруживаются полихроматофилия, анизопойкилоцитоз эритроцитов, единичные эритробласты. Проявлением миелопролиферативного синдрома служит увеличение селезенки и печени. Частыми осложнениями болезни Вакеза—Ослера являются тромбозы сосудов конечностей, коронарных или мозговых сосудов; возможны кровотечения и кровоизлияния, сердечная недостаточность. Вследствие усиленной гибели ядродержащих клеток миелоидной ткани из-за их низкой устойчивости могут накапливаться продукты распада нуклеиновых кислот, прежде всего мочевой кислоты (урикемия и урикозурия), а в дальнейшем наблюдаются проявления мочекаменного синдрома и подагрического артрита. Обычно развиваются миелофиброз и панцитопения или заболевание переходит в миелолейкоз.

Известны характерные признаки, отличающие истинную эритремию от эритроцитозов гипоксического или вторичного (эритропоэтического) происхождения (табл. 11).

Помимо болезни Вакеза—Ослера, существуют и другие клинические формы истинной эритремии, например семейный эритроцитоз, который характеризуется рецессивным или доминантным аутосомным типом наследования. Для этой формы патологии также типичны увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов в крови, сгущение крови и расстройства микроциркуляции; одновременно обнаруживается аномальный тип гемоглобина с повышенным сродством к кислороду. Вероятно, вследствие этого при

данном заболевании возникает гипоксия и в отличие от болезни Вакеза—Ослера в развитии эритремии может иметь значение и увеличение продукции эритропоэтина.

Симптоматические (вторичные) эритроцитозы. Вторичные эритроцитозы не являются самостоятельными нозологическими формами заболеваний системы крови, а возникают как одно из проявлений других болезней, например легких, кровообращения, почек, матки и др. Эти вторичные эритроцитозы нередко разделяют на абсолютные, при которых возрастание гематокрита связано с увеличением массы эритроцитов, и относительные, когда возрастание гематокрита обусловлено снижением объема плазмы. Абсолютный эритроцитоз связан со стимуляцией эритропоэза вследствие усиленной выработки эритропоэтина. Этот эритроцитоз может быть гипоксического и негипоксического происхождения. Гипоксический эритроцитоз наблюдается при общей гипоксии любого типа: экзогенной, респираторной, циркуляторной и гемической, связанной с изменением свойств гемоглобина и уменьшением в этой связи кислородной емкости крови, и тканевой. Негипоксический эритроцитоз наблюдается в следующих случаях: — при ишемии почечной ткани (стеноз почечной артерии, поликистоз почек, гидронефроз); — при гиперандрогемии (введение извне андрогенов, гиперплазия и гормонредуцирующие опухоли коры надпочечников); — при эктопической гиперпродукции эритропоэтина в опухолях (гепатома, фибромиома матки, феохромотоцитома и др.).

Во всех случаях абсолютного эритроцитоза, связанного со стимуляцией эритропоэза, в отличие от болезни Вакеза—Ослера имеет место увеличение уровня эритропоэтина в крови.

Относительный эритроцитоз возникает во всех случаях значительного уменьшения объема плазмы, например при внеклеточной дегидратации при длительной рвоте, диарее, полиурии, ожогах и других состояниях. И здесь,

если отсутствует гипоксия, уровень эритропоэтина в крови не увеличивается, не возникают также тромбоцитоз и лейкоцитоз.

ЭРИТРОПЕНИИ (АНЕМИИ)

Анемией называют состояние, при котором наблюдается уменьшение количества гемоглобина и обычно эритроцитов в единице объема крови. В литературе наряду с понятием «анемия» (термин, очевидно, неудачен) применяют понятие «малокровие», которое также не отражает существа явления.

Классификация и формы анемий. Существуют многообразные формы анемических состояний со своими особенностями этиологии, патогенеза, клинических и гематологических проявлений. Для их характеристики необходимо проанализировать основные критерии, на основании которых эти формы выявляются и характеризуются.

Выделяют несколько критериев для дифференциации анемических состояний.

1. *По происхождению:* наследственные (талассемия, S-гемоглобиноз и др.) и приобретенные (постгеморрагические, железодефицитные и др.) анемии.
2. *По механизму развития (патогенезу):* постгеморрагические (ранение сосуда, язвенное кровотечение и т.п.), гемолитические (гемотрансфузионные, малярия, лекарственные и др.) и дизэритропоэтические, т.е. связанные с нарушением эритропоэза (апластические, В^h-дефицитные и др.)
3. *По типу кроветворения:* анемии без его изменения — нормобластические и с изменением типа кроветворения от нормального до эмбрионального — мегалобластические.
4. *В зависимости от регенераторных возможностей красного ростка крови,* которые оценивают при анемиях по уровню ретикулоцитов в периферической крови: арегенераторные (апластические) анемии — количество ретикулоцитов 0, гипорегенераторные — менее 2 %, регенераторные — до 10 % и гиперрегенераторные — более 10 % (при нормальном количестве ретикулоцитов 0,5—1,2 %).

5. *По размеру эритроцитов:* нормоцитарные (размер эритроцитов в среднем 7—8 мкм), микроцитарные (менее 7 мкм), макроцитарные (8—12 мкм) и мегалоцитарные (более 12 мкм) анемии.

6. *В зависимости от степени насыщения каждого эритроцита гемоглобином*, т.е. от цветового показателя (цв.п.): нормохромные (цв.п. 0,85—1,05), гипохромные (цв.п. менее 0,85) и гиперхромные (цв.п. более 1,05). Цветовой показатель рассчитывают как отношение реально измеренного количества гемоглобина (в процентах или единицах по Сали) и числа эритроцитов (в 1 мм³) к идеальным их величинам, т.е. 100 % или 100 ед. По Сали, количество гемоглобина 16,67 г% и 5 000 000 в 1 мм³ эритроцитов: например, $5\,000\,000/4\,000\,000 \times 100/70 = 0,87$. В практике обычно используют упрощенный метод вычисления цветового показателя: $\text{НЬ \% (ед. Сали)}/2 \times \text{АВ}$, где НЬ — гемоглобин, АВ — две первые цифры эритроцитов при наличии миллионов. Если число эритроцитов менее 1 000 000, берут только одну первую цифру. Если гемоглобин выражен в г%, то его величину следует перевести в % или ед. по Сали, т.е. умножить на 6 (максимально возможное количество гемоглобина составляет 16,67 г%, эта величина принимается за 100 %, или 100 ед. по Сали).

7. *По особенностям течения:* острые и хронические анемические состояния. Первые обычно развиваются в течение нескольких суток, вторые — нескольких недель, месяцев, лет. Анемические состояния, как правило, существенно отличаются особенностями клинического проявления и гематологической картины, например острая и хроническая постгеморрагическая анемии.

Рассмотренные критерии деления анемических состояний являются основой для их патофизиологической характеристики. Например, анемия, возникающая при ранении сосуда и потере крови, обычно является приобретенной постгеморрагической нормобластической регенераторной (гиперрегенераторной) и в определенный период макроцитарной гипохромной острой анемией.

ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Острые постгеморрагические анемии наблюдаются при травмах и ранениях крупных сосудов, особенно артериальных, при массивном легочном кровотечении у больных туберкулезом легких, пищеводном кровотечении, циррозе печени, массивных кровоизлияниях, например при внематочной беременности, разрыве кисты яичника, аневризме сосуда и др. *Хронические постгеморрагические анемии*, характеризующиеся постоянной потерей умеренного количества крови, чаще возникают при язве желудка, опухолях, геморрое, нарушениях менструального цикла, геморрагических диатезах и т.п. Хроническая кровопотеря представляет собой довольно сложное состояние, при котором наряду с уменьшением объема циркулирующей крови возникает резкое снижение количества гемоглобина с железом, что может приводить к железодефицитной анемии.

В основе развития острой постгеморрагической анемии лежит ряд закономерно следующих друг за другом процессов. В первый период (первые часы — до 1 сут) вследствие равномерного снижения уровня эритроцитов и плазмы возникает нормоцитемическая гиповолемия. Величина гематокрита сохраняется нормальной. Остается нормальным уровень гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови при снижении их общего количества в организме. Таким образом, в этот период классические проявления анемии отсутствуют, расстройства проявляются уменьшением объема циркулирующей крови, а приспособление обеспечивается стабилизацией АД путем спазма резистивных сосудов и частично выбросом депонированной крови. Во второй период (первые 2—3 сут) формируется гидремическая компенсация кровопотери, которая связана с увеличением потребления воды, снижением диуреза и выходом воды из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Следствием такой компенсации становится олигоцитемическая нормоволемия или близкое к нему состояние. Наблюдается уменьшение гематокрита, количество гемоглобина и эритроцитов в единице

объема крови и в организме в целом уменьшается. Вследствие разведения крови могут наблюдаться лейкопения и тромбоцитопения.

В третий период (спустя 4—5 сут и более после кровопотери) формируется костномозговая (гемопоэтическая) компенсация вследствие стимуляции эритро-, гранулоцито- и тромбоцитопоэза. Обычно имеется гипо-хромная микроцитарная регенераторная (или гиперрегенераторная) нормобластическая анемия. В мазке могут быть полихроматофилия, микроциты, овалциты. Одновременно обнаруживаются тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз с регенераторным ядерным сдвигом нейтрофилов влево.

Анемия при хронической кровопотере чаще всего является гипохромной, нормо- или микроцитарной, гипорегенераторной нормобластической. В мазке имеются овалциты, могут быть нормобласты, преобладает микроцитоз. Лейкограмма обычно не изменена, но может быть лейкопения с ядерным сдвигом влево. Число тромбоцитов нормальное или умеренно снижено. Считается, что гипохромия, микроцитоз и ослабление, а в дальнейшем угнетение регенерации при хронической кровопотере связаны главным образом с дефицитом железа. По данным И.А. Кассирского и Г.А. Алексеева, ежедневная потеря около 20 мл крови (по данным других авторов, еще меньше) приводит к значительному истощению депо железа (смотри далее) и развитию гипохромной анемии.

Клинические проявления любых анемий обычно включают 2 компонента. Первый обусловлен уменьшением кислородной емкости крови и развивающейся гемической гипоксией. Он неспецифичен и наблюдается при любых анемиях. Второй связан со спецификой патогенного фактора и вызываемого им повреждения: например, при кровопотере с гиповолемией, при гемолизе с гемоглобинемией и ее следствиями, при дефиците железа с его участием в обменных процессах и т.п.

Гемическая гипоксия при постгеморрагических анемиях проявляется общей слабостью, быстрой утомляемостью, головокружением, шумом в ушах, снижением остроты зрения, похолоданием конечностей, бледностью кожного

покрова и видимых слизистых оболочек; возможны анемические обмороки. Внешнее дыхание и кровообращение быстро реагируют компенсаторными реакциями; наблюдается одышка в покое, но особенно при физической нагрузке; тахикардия на фоне артериальной гипотензии. Вследствие гипоксии в тканях усиливается анаэробный гликолиз и возникает метаболический ацидоз (лактат-ацидоз). Типичные проявления острого постгеморрагического состояния обусловлены гиповолемией и так называемым геморрагическим шоком, проявляющимся смертельной бледностью, обморочным состоянием, резким снижением АД (коллапс), нитевидным пульсом, гипотермией. Возможны рвота, судороги. При хронической кровопотере и анемии такие тяжелые расстройства отсутствуют, в клинической картине преобладают слабость, головокружение, бледность; могут быть признаки, связанные с основным заболеванием (язвенная болезнь желудка, опухоли органов пищеварения, геморрой и т.д.).

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии включают большую группу патологических состояний, возникающих вследствие распада эритроцитов. Выделяют внутрисосудистый и внесосудистый гемолиз. *Внутрисосудистый гемолиз* происходит в периферической крови, сопровождается выходом гемоглобина в плазму крови (гемоглобинемия) и появлением в моче (гемоглобинурия). Такой гемолиз чаще протекает остро. Обычно наблюдается гемосидероз почек. *Внесосудистый гемолиз* происходит в РЭС и прежде всего в селезенке, которая при этом обычно увеличена в размерах (спленомегалия). Распад эритроцитов в синусах селезенки сопровождается их фагоцитозом. Процесс хронический, сопровождается кризами; в большинстве случаев имеются изменение структуры эритроцитов (микросфероцитоз и др.) и снижение их осмотической резистентности. Гемоглобинемия и гемоглобинурия отсутствуют. Отмечается гемосидероз органов РЭС: селезенки, печени и костного мозга.

Разделение гемолитической анемии на внутрисосудистую и внесосудистую в определенной мере условно. Возможен преимущественно внутрисосудистый (так называемый почечный) и внесосудистый (так называемый селезеночный) гемолиз. Следует учитывать также, что в небольшой степени гемолиз происходит и в норме, поэтому в принципе о гемолитической анемии следует говорить в том случае, когда эритродиерез преобладает над эритропозом. Гемолитические анемии делят по их происхождению на наследственные и приобретенные.

Наследственные гемолитические анемии. Обычно такие анемии дифференцируют на три группы в зависимости от инициального механизма, определяющего возникновение гемолиза: мембранопатии, ферментопатии и гемоглобинопатии. *Мембранопатии* могут быть связаны с патологией структурных белков (протеинзависимые мембранопатии), липидов (липидзависимые мембранопатии) и катионной проницаемости (катионзависимые мембранопатии) эритроцитов. Они характеризуются изменением формы эритроцитов, снижением их осмотической резистентности и преимущественным внесосудистым разрушением.

Примером протеинзависимой мембранопатии является *наследственный сфероцитоз* (болезнь Минковского—Шоффара), который обусловлен наличием мутантных генов, кодирующих белки цитоскелета эритроцита, чаще всего спектрина и анкирина. Заболевание является аутосомно-доминантным. Эритроциты становятся сферообразными, напоминающими мячик, снижается их способность изменять свою форму при прохождении через капилляры, они усиленно гемолизуются в селезенке (спленомегалия). Болезнь протекает циклически. Помимо названных клинических признаков (гемолитическая анемия со сфероцитозом, спленомегалией, снижением осмотической резистентности эритроцитов), имеются гемолитическая желтуха, нередко образование пигментных камней в желчных протоках и желчном пузыре с приступами печеночной колики, могут быть трофические язвы голени, возникающие вследствие интраваскулярных расстройств

микроциркуляции. Существуют и другие клинические формы протеинзависимых мембранопатии: например, наследственный эллиптоцитоз, также аутосомно-доминантного типа наследования, пиропойкилоцитоз аутосомно-рецессивного типа наследования и др.

Липидзависимые мембранопатии связаны с наследственными или приобретенными формами расстройств жирового обмена, изменением в связи с этим липидного состава оболочки эритроцитов, их формы и устойчивости к нарушению осмотического давления плазмы, температуры и другим факторам. Примером подобных заболеваний является дефицит *лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы* (ЛХАТ), наследуемый как аутосомно-рецессивный признак (болезнь Норума). Заболевание характеризуется накоплением в мембранах клеток, в том числе эритроцитов, неэстерифицированного холестерина, изменением их формы (мишеневидные или шпоровидные эритроциты), снижением резистентности. Клинически определяются помутнение роговицы, гемолитическая анемия, гиперлипидемия и протеинурия.

Катионзависимые мембранопатии связаны с нарушением проницаемости мембраны эритроцитов для катионов обычно в результате изменения Na^+/K^+ -Насоса мембраны. Данная форма патологии может быть наследственной («наследственный стоматоцитоз») и приобретенной (алкоголизм, злокачественные опухоли, болезни печени и др.). При катионзависимых мембранопатиях эритроциты имеют щель. Вероятно, вследствие блокады Na^+/K^+ -Насоса в эритроцитах повышаются уровень Na^+ и осмотическое давление, что приводит к набуханию клеток и их разрыву.

Ферментопатии наиболее часто проявляются наследственным дефицитом Г-6-ФД или ферментов гликолиза, особенно пируваткиназы. Дефицит Г-6-ФД приводит к ослаблению гексозомонофосфатного шунта (пентозного шунта) и в результате к уменьшению образования НАДФН, который необходим для синтеза глутатиона. Недостаточность глутатиона в свою очередь приводит к ослаблению активности антиоксидантной системы эритроцита и при действии факторов, стимулирующих свободнорадикальное

окисление (инфекции, интоксикации, ацидоз и др.), происходят распад липидов мембраны эритроцитов и окисление сульфгидрильных групп гемоглобина. Распад мембраны эритроцитов приводит к гемолизу, а окисление SH-групп гемоглобина к его преципитации и образованию эритроцитарных включений — телец Гейнца. Такие эритроциты, поступая в селезенку, превращаются в «откусанные» эритроциты: происходит удаление части эритроцита, содержащей включение. Дефицит Г-6-ФД является наследственной патологией, сцепленной с полом, поэтому у женщин встречается редко. У мужчин гемолиз имеет хронический характер, но обостряется при действии окислителей, в том числе пищевых продуктов и лекарственных препаратов (антималарийные препараты, сульфаниламиды и др.). Дефицит ферментов гликолиза в эритроцитах может касаться большинства ферментов этого процесса, однако наиболее часто пируваткина-зы, превращающей фосфоенолпируват в пируват. Ослабление гликолиза лишает эритроцит основного источника энергии (тканевое дыхание в эритроците отсутствует), снижает образование 2,3-дифосфоглицерата — важного фактора регуляции сродства гемоглобина к кислороду, нарушает работу K^+/Na^+ -Насоса мембраны. Следствием нарушения ионных градиентов становится гемолиз эритроцитов.

Гемоглобинопатии связаны с генетически детерминированным нарушением синтеза белковых компонентов гемоглобина, который в постнатальном периоде у человека включает помимо 4 генов по две полипептидные цепи глобина ($\alpha 2$ и $\beta 2$), т.е. две α -цепи и две β -цепи; этот гемоглобин обозначается НбА. В эмбриональном периоде у человека синтезируется эмбриональный гемоглобин (НбF), который имеет структуру глобинов ($\alpha 2, \gamma 2$); у взрослого человека в крови может содержаться до 1 % фетального глобина. В нормальных условиях в крови человека, помимо НбА, может быть до 3 % НбА_г, в котором имеется измененный состав β -цепи, в связи с чем он обозначается *аузг*. Каждая глобиновая цепь кодируется своим геном; ген α -цепи находится в 16-й хромосоме, а гены глобинов β, γ, δ расположены в

одной группе рядом в 11-й хромосоме. Смена фетального на постнатальный гемоглобин определяется выключением гена в α -цепи и формированием β - или δ -цепи.

Большую группу гемоглобинопатии составляют многообразные точечные мутации, при которых происходит замена в молекуле глобина одной аминокислоты на другую. Важное клиническое значение имеют те формы гемоглобинопатии, при которых замена аминокислоты происходит в функционально значимых участках глобина.

1. Замена аминокислот в месте соединения с гемом. Такая аминокислотная замена создает условия для окисления железа гемоглобина с образованием метгемоглобина (НЬМ). Последнее приводит к гемолизу эритроцитов и гемической гипоксии.
2. Замена аминокислот в участках глобина, близких к гему, приводит к образованию так называемых нестабильных гемоглобинов (НЬС, НЬD, НЬЕ) и развитию гемолитической анемии.
3. Замена аминокислот в местах контакта α - и β -цепей глобина приводит к развитию компенсаторного эритроцитоза (см. ранее) вследствие возникновения гипоксии. Такой гемоглобин имеет повышенное сродство к кислороду и с трудом отдает его в ткани.

Существует много других форм гемоглобинопатии, но среди них наиболее изученными являются серповидно-клеточная анемия и талассемия.

Серповидно-клеточная анемия, или *S-гемоглобиноз*, распространена в регионах, эпидемичных по малярии, вызванной *P. falciparum* («малярийный пояс» — Южная Америка, Средиземноморье, Средняя Азия). Эритроциты, содержащие НЬS, не чувствительны к малярийному плазмодию, они способствуют выживанию и отбору гетерозиготных родителей. В НЬS в 6-м положении β -цепи глобина глутаминовая кислота заменена на валин, в результате дезоксигенированный гемоглобин понижает растворимость и подвергается полимеризации, приводящей к изменению формы эритроцитов и их гемолизу. Гетерозиготы по НЬS клинически здоровы, так как большую

часть гемоглобина составляют НБА, но гомозиготы имеют большую часть гемоглобина HbS, страдают малярией и очень чувствительны к артериальной гипоксемии. В последнем случае патология может развиваться очень быстро и имеет угрожающий жизни характер.

Средняя продолжительность жизни эритроцитов у больных составляет 17 дней. Возникающая гемолитическая анемия сопровождается стимуляцией эритропоэза с ретикулоцитозом; пациенты весьма чувствительны к факторам, угнетающим эритропоэз (инфекции парвовирусом В19, пневмококком, сальмонеллами и др., лекарственные воздействия). Для развития серповидно-клеточной анемии характерно то, что измененные эритроциты при взаимодействии с тромбоцитами, факторами свертывания и эндотелиоцитами блокируют систему микроциркуляции в разных тканях. В результате могут возникнуть так называемые *вазоокклюзионные кризы*. Они проявляются развитием ишемии и инфарктов с рецидивирующими болями. Такие явления возникают в селезенке («функциональная селезенка»), длинных трубчатых костях («апластический криз»), легких с развитием артериальной гипоксемии, одышки, боли, лихорадки («острый грудной синдром»), мозге с неврологическими расстройствами. Нередки поражения почек, печени, сетчатки глаза ишемического характера.

Талассемия — форма гемоглобинопатии, при которой имеется генетически детерминированное уменьшение тех или иных цепей глобина. Существует 2 варианта талассемии — α - и β -талассемия в соответствии с характером вовлеченного в патологию гена глобина и молекулярной природы мутации. Наиболее часто талассемии обнаруживаются в эндемичных по малярии регионах земного шара, что связано с распространением в популяции гетерозиготных по талассемии лиц, устойчивых к возбудителям малярии. α -Талассемия возникает при делеции одного или нескольких из 4 генов в 16-й паре хромосом (по 2 гена в каждой хромосоме), при этом недостаток α -цепей компенсируется усиленным синтезом ρ -цепей или других цепей глобина. Тяжесть гемолитической анемии и других проявлений талассемии

непосредственно связана с числом утраченных α -генов: при утрате одного гена клинические проявления талассемии отсутствуют, при утрате 2 генов возникают умеренный микроцитоз и гипохромия. Тяжелые расстройства в организме наблюдаются при утрате 3 или 4 α -генов; в первом случае развивается H-гемоглобиноз, а во втором — водянка плода, приводящая к его внутриутробной гибели или смерти новорожденного в первые часы после рождения. При утрате 3 α -генов происходит синтез р-цепей и образуется P4-тетрамергемоглобин, который обозначается как HbH. Он преципитирует в зрелых эритроцитах, подвергавшихся гемолизу. Возникают гемолитическая анемия и угнетение эритропоэза. В случае отсутствия 4 α -генов р₄-тетрамеры гемоглобина образуются уже в период эмбрионального развития, что приводит к тяжелой гипоксии плода, так как такой гемоглобин прочно связывает кислород и не отдает его тканям (так называемый гемоглобин Барт). Развиваются сердечная недостаточность и отек тканей (водянка плода).

P-Талассемия возникает в результате мутации генов, кодирующих синтез р-цепи глобина в 11-й паре хромосом. Характер мутации может быть различным (описано более 100 форм мутаций), но их результат сводится либо к снижению синтеза р-цепи глобина (P⁺-талассемия), либо к прекращению ее образования (р⁰-талассемия). Выделяют малую талассемию, при которой имеет место мутация в одной хромосоме (гетерозигота), и большую талассемию, или анемию Кули, при которой возникает мутация в обеих хромосомах (гомозигота). При малой талассемии отмечается микро-цитоз и гипохромия без существенных клинических проявлений. В результате компенсации в таких условия происходят усиленный синтез и замещение р-цепей на α -цепи глобина, образуются с α -тетрамеры гемоглобина. Последний может преципитироваться в развивающихся и зрелых эритроцитах, что становится сигналом для РЭС к удалению преципитатов. В процессе элиминации происходят гемолиз эритроцитов, изменение их формы (мишеневидные, слезоподобные, эритроциты с включениями); анемия имеет

гипохромный микроцитарный характер. При талассемии высокой степени тяжести вследствие гипоксической стимуляции эритропоэза происходит эритробластическая гиперплазия костного мозга (деструкция клеток-предшественниц эритропоэза), а также расширением зоны костномозгового эритропоэза. Следствием такого расширения становятся остеопороз костей и аномалии скелета.

Болезнь Кули, или мишеневидная гемолитическая анемия, чаще наблюдается у детей, проживающих на Средиземноморском побережье. Проявления заболевания регистрируются с первых месяцев жизни ребенка и нарастают к 2—8 годам; продолжительность жизни детей редко превышает 10 лет.

Анемия Кули — заболевание семейного характера.

Болезнь характеризуется прогрессирующей гипохромной анемией с появлением в периферической крови эритробластов, мишеневидных и других эритроцитов измененной формы, повышенным внесосудистым гемолизом и гемолитической желтухой с увеличением уровня непрямого билирубина в крови и появлением уробилина в моче, увеличением селезенки и в меньшей степени печени, остеопорозом костей, приводящим к своеобразному изменению лица и возрастанию объема черепа.

Приобретенные гемолитические анемии. Существует большое число экзогенных и эндогенных факторов, вызывающих гемолиз эритроцитов и развитие гемолитической анемии. Среди них обычно выделяют физические, химические и биологические воздействия. Гемолиз эритроцитов возможен при их травме об искусственные клапаны сердца, в местах наложения швов при пластике сосудов, при ожогах, облучении и действии других агентов. Химический гемолиз эритроцитов возникает под влиянием гемолитических ядов, к которым относятся соли свинца, меди, мышьяка, фе-нилгидразин, нитриты, сульфаниламиды и др. Среди биологических факторов гемолитической активностью обладают растительные и животные яды, например яд грибов (бледная поганка, мухомор), пчелиный или змеиный; микробные и паразитарные инфекции, например гемолитический

стрептококк и малярийный плазмодий и др. Гемолиз наблюдается при кластридиальном, стафилококковом и энтерококковом сепсисе. Нередко причиной гемолиза являются неправильно проведенные гемотрансфузии: переливание иногруппной, резус-несовместимой крови или крови, не совместимой по индивидуальным антигенам. Гемолитическая анемия — частое явление при аутоаллергических и иммунопатологических процессах.

Имунопатологический механизм гемолиза имеет место не только при характерных ревматоидных и лимфопролиферативных болезнях (лимфолейкоз, болезнь Ходжкина, лимфомы и др.), но и при физических (холодовая гемолитическая иммунная анемия) и лекарственных (а-метилдопа, пенициллин, хинидин и др.) воздействиях.

В целом гемолитическая анемия характеризуется как гипонормохромная нормомакроцитарная гиперрегенераторная нормобластическая анемия. В мазке крови могут быть анизо- и пойкилоцитоз, полихроматофилия, базофильная пунктация эритроцитов; количество тромбоцитов и лейкоцитов нормальное или несколько увеличено. От этой формулы могут быть существенные отступления, зависящие от остроты гемолиза, его степени, преимущественной локализации (сосудистый или внесосудистый), возникающих осложнений и многих других факторов. Типичными для гемолиза эритроцитов, особенно внутрисосудистого, помимо анемии, являются желтуха и гемоглобинемия с последующим поражением почек (гемоглобинурийный нефроз). Гемолитическая желтуха характеризуется увеличением уровня непрямого билирубина, уробилинурией. Поражение почек связано со свободным прохождением гемоглобина через мембрану клубочков в канальцы с последующим образованием цилиндров и повреждением канальцевого эпителия. Следствием этого являются гемоглобинурия, протеинурия и цилиндрурия. Гемолитическая анемия сопровождается обычными признаками гемолитической гипоксии (снижение кислородной емкости крови, клинические признаки кислородного голодания).

Дизэритропоэтические анемии. Анемии, возникающие в результате нарушения созревания эритроцитов, т.е. дизэритропоэтические, весьма многообразны и могут существенно различаться по этиологии, патогенезу, гематологическим и клиническим проявлениям. Среди этих анемий есть состояния, связанные с наследственной (врожденной) или приобретенной патологией. Последняя возникает при действии различных патогенных факторов, вследствие дефицита необходимых для гемопоэза соединений или как вторичный процесс, являющийся одним из признаков основного заболевания. С практической точки зрения, среди дизэритропоэтических анемий наибольшее значение имеют гипо- или апластические, мегалобластические, железодефицитные анемии, возникающие вследствие нарушения регуляции деления и созревания клеток эритропоэза.

Гипо- и апластические анемии характеризуются угнетением или исчезновением клеток-предшественниц миело- или эритропоэза. Такие анемии могут быть компонентом синдрома недостаточности костного мозга. Данный синдром может быть тотальным, т.е. распространяющимся на всю миелоидную ткань, или парциальным, распространяющимся только на эритроидную ткань. В первом случае анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения отмечаются на фоне жирового перерождения костного мозга, а во втором анемия наблюдается на фоне угнетения или исчезновения только эритроидного ростка (уменьшение в первую очередь числа эритробластов). По происхождению синдром недостаточности костного мозга и гипопластическая анемия могут быть наследственными и приобретенными. К наследственным апластическим анемиям относят анемию Фанкони, Даймонда—Блекфена и др.

Анемия Фанкони является наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, при котором, помимо апластической анемии, имеются физические аномалии развития: низкорослость, гипоплазия или отсутствие большого пальца (или лучевой кости), микроцефалия, гипопигментированные участки на коже. Возможны формы такой анемии и с

другими физическими нарушениями и без них. Гематологическая картина болезни Фанкони отличается вариабельностью, но при высокой тяжести отмечаются нормо- или макроцитарная анемия, агранулоцитоз и тромбоцитопения. Костный мозг в состоянии жирового перерождения, чаще гипоцеллюлярного характера. В исходе довольно часто возникают злокачественные новообразования, в том числе миелоидный лейкоз.

Анемия Даймонда—Блекфена представляет собой наследственную форму патологии аутосомно-рецессивного или аутосомно-доминантного типа. Эта анемия регистрируется обычно через 3 мес после рождения и характеризуется низким уровнем ретикулоцитов или их отсутствием, нормо- или макроцитозом; эритроциты чаще нормохромные, без изменения формы. Гранулоцитарные и мегакариоцитарные ростки не изменены. В костном мозге снижено количество эритробластов. Для клинической картины типична выраженная бледность кожного покрова и слизистых оболочек. При гемотрансфузии или использовании для лечения препаратов железа может развиваться гемосидероз органов. Аномалии физического развития наблюдаются у части больных в виде трехфалангового большого пальца кистей. Обычно развиваются тяжелая сердечная недостаточность, миелоидный лейкоз, сепсис, которые становятся причиной смерти больных.

Приобретенные гипо- или апластические анемии наиболее часто возникают при воздействии ионизирующего облучения, бензола и родственных ароматических углеводородов, лекарственных препаратов (левомецитин, бутадиион, аминазин, препараты золота, цитостатики), ряда вирусов (парвовирус В19, вызывающий изолированное подавление эритроидного ростка, вирусы гепатита А, В, С, вирус Эпштейна—Барр и др.). При возникновении иммунопатологических процессов формируются тимомы или карциномы вилочковой железы (тимуса).

В развитии апластических анемий имеет значение несколько механизмов. При лекарственных и иммунопатологических апластических анемиях в костном мозге и периферической крови обнаруживаются цитотоксические

T-лимфоциты, способные вырабатывать антипролиферативные цито-кины, например ФНО-а, который индуцирует апоптоз в клетках-предшественницах эритропоэза. Аплазия костного мозга при указанной вирусной инфекции связана со специфической тропностью вирусов к эритробла-стам. Не исключена также ареактивность эритроидных клеток к дистантным и местным стимуляторам эритропоэза. Проявления недостаточности костного мозга характеризуются апластической (арегенераторной) анемией, лейкопенией за счет гранулоцито- и тромбоцитопении, которые регистрируются на фоне замещения миелоидной ткани костного мозга жировой тканью и уменьшения его клеточности. Клинически обычно обнаруживают типичные признаки анемии: слабость, бледность, тахикардия, одышка; помимо этого, регистрируются высокая склонность к инфекциям и кровоточивость.

Мегалобластическая анемия возникает в результате изменения типа кроветворения с нормального, эритробластического, характерного для здорового взрослого человека, на эмбриональный мегалобластический тип. Эта анемия, точнее ее формы, связанные с болезнью желудка, впервые описаны Аддисоном и Бирмером (анемия Аддисона—Бирмера) и в связи с тем, что в то время не излечивалась, получила название перници-озной, т.е. злокачественной.

Этиология. Этиологические факторы мегалобластических анемий разнообразны, но все они приводят к недостаточности в организме витамина В12 (цианокобаламин) и/или фолиевой кислоты, нарушению их транспорта или обмена, а также рецепции производных данных соединений в костном мозге.

1. Дефицит витамина В12 в пище. Подобная ситуация возникает при использовании преимущественно растительных продуктов. Витамин В12 в большом количестве содержится в мясе, печени, яйцах, почках. Фолиевая кислота (витамин В9) присутствует в листовых овощах (бобовые, салат, шпинат и др.), фруктах и грибах. Дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты особенно часто возникает при нарушениях питания, например у алкоголиков,

наркоманов, в старости в связи с уменьшением приема мясных и овощных продуктов.

2. Повышенная потребность в витамине В12 и фолиевой кислоте во время беременности или при усиленном росте организма. Эти витамины являются обязательными компонентами размножения и дифференцировки клеток.

3. Болезни и послеоперационные состояния желудка (гастральный вариант мегалобластической анемии: атрофический гастрит, рак желудка, резекция желудка или гастрэктомия). Иммунопатологические поражения обкладочных клеток желудка, сопровождающиеся уменьшением выработки внутреннего фактора (ВФ) Кастла (гастромукопротеина) и соляной кислоты. Анти-ВФ-антитела обнаруживаются в сыворотке крови (60 %) больных пернициозной анемией.

4. Болезни, синдромы поражения и послеоперационные состояния кишечника, печени и поджелудочной железы. В первую очередь это поражения терминального отдела подвздошной кишки, где происходит всасывание витамина **В12** (резекция кишечника, шунтирование, болезнь Крона, туберкулез, лимфома); синдром мальабсорбции, спру, глютенная энтеропатия, синдром короткой кишки и др. Причиной мегалобластической анемии могут быть недостаточность функций печени и поджелудочной железы, синдром Золлингера—Эллисона, дифиллоботриоз; широкий лентец поглощает витамин В12 в кишечнике, вызывая его недостаточность.

5. Недостаточность витамина В12 вследствие нарушения его транспорта в кровь и в самой крови, например при синдроме Имерслунд—Гресбека. Данный синдром является одним из вариантов наследственной мегалобластической анемии аутосомно-рецессивного типа, связанный с селективным нарушением связывания В12 эпителием слизистой оболочки подвздошной кишки и транскобаламином II крови. Одновременно наблюдаются протеинурия и гипоонкотические отеки.

6. Нарушения обмена витамина В12 и фолиевой кислоты могут быть результатом наследственной недостаточности участвующих в этом процессе

ферментов или снижения их активности при действии некоторых лекарственных средств (антиконвульсанты карбамазепин, фенитоин; серосодержащие препараты, блокирующие дигидрофолатредуктазу: например, метотрексат). Дефицит витамина В12 приводит к нарушению обмена фолиевой кислоты и ослаблению синтеза ее действующего начала (см. далее).

7. Ареактивность костного мозга к витамину В12 и продуктам обмена фолиевой кислоты при нормальном состоянии всех предшествующих механизмов их утилизации, транспорта и обмена. Такие формы анемии получили название «ахрестические», т.е. анемии от невосприимчивости. Конкретные механизмы развития ахрестических мегалобластических анемий пока неизвестны.

Патогенез. Установлена непосредственная связь мегалобластических анемий с утилизацией, обменом и механизмами действия цианокобаламина и фолиевой кислоты. Цианокобаламин представляет собой кобальт-содержащий геминоподобный витамин, который поступает в желудок, где под влиянием пепсина освобождается из связи с белками пищи, а затем соединяется с транскобаламинами I и III (так называемые R-связывающие белки). R-связывающие белки присутствуют в разных жидких средах: слюне, желудочном секрете, плазме крови; их функция, вероятно, состоит в депонировании, предупреждении разрушения и транспорте витамина. Обкладочные клетки желудка вырабатывают, помимо соляной кислоты, гексозамин, содержащий мукопротеин, который назван внутренним фактором Кастла (цианокобаламин считается внешним фактором Кастла). После поступления в двенадцатиперстную кишку R-связывающие белки расщепляются щелочными протеазами, а освобожденный ко-баламин соединяется с ВФ. Последний защищает цианокобаламин от разрушения и способствует всасыванию в результате связывания с рецепторами эпителия слизистой оболочки подвздошной кишки. Транспорт цианокобаламина с кровью в печень и другие ткани обеспечивается транскобаламином II.

Дефицит ВФ или изменение его свойств, недостаточность транскобаламинов (особенно II), отсутствие рецепторов связывания ВФ в эпителии слизистой оболочки кишечника или изменение их свойств могут стать важными патогенетическими механизмами развития мегалобластических анемий.

Цианокобаламин имеет два активных компонента: метилкобаламин (хромофорная часть) и аденозилкобаламин (нуклеотидная часть). Метилкобаламин необходим для метилирования гомоцистеина и его перехода в метионин, а дефицит последнего приводит к уменьшению холина и снижению образования фосфолипидов. В результате ослабляются деметилирование N-метилтетрагидрофолиевой кислоты и ее переход в тетрагидрофолат; именно тетрагидрофолат может сохраняться и использоваться в клетке, обеспечивая ее пролиферацию и созревание. Аденозилкобаламин обеспечивает превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, а при ослаблении этого процесса происходит накопление метилмалоновой и пропионовой кислот, которые при избытке переходят в жирные кислоты с нефизиологическим, нечетным числом углеродных атомов. Накопление таких липидов в нервной ткани вызывает дистрофию нейронов и их отростков.

Фолиевая кислота (витамин В9) представляет собой полиглутамат, который при поступлении в кишечник всасывается, перемещается в кровь и транспортируется переносчиками в форме N⁵-метилтетрагидрофолата. Помимо пищевого дефицита, фолатная недостаточность может развиваться при нарушении всасывания витамина, его избыточной потере и значительном возрастании потребности организма. Нарушение всасывания фолатов наблюдается при патологии кишечника (синдром мальабсорбции, спру, глютеновая энтеропатия и др.), которая вследствие этого дефицита самоуглубляется из-за нарушения пролиферации клеточного эпителия.

Существенные потери фолатов возникают при гемолитических анемиях (основная часть фолатов находится в эритроцитах), их выход в плазму крови приводит к удалению с мочой, например при шелушащихся дерматозах,

гемодиализе. Потребность в фолатах резко возрастает при беременности и кормлении грудью, быстрорастущих опухолях.

Действующее начало фолатов — тетрагидрофолат — в качестве простатической группы входит в состав ферментов синтеза ДНК, обеспечивающих превращение дезоксиуридина в дезокситимидин. Снижение уровня тимидиновых нуклеотидов в ДНК приводит к их замене на уридиновые, что, во-первых, замедляет синтез ДНК, а во-вторых, нарушает ее свойства.

Происходит изменение клеточного цикла в быстропролиферирующих тканях, прежде всего в гемопоэтической и эпителиальной.

В гемопоэтической системе замедляется процесс деления эритроидных предшественников, они реже делятся и дают меньше красных кровяных телец. В результате формируется ядерно-цитоплазматическая асинхрония, в клетках быстрее накапливается гемоглобин и вследствие большего размера клеток увеличивается его объем. Клетки эритроидного ряда становятся низкоустойчивыми и быстро разрушаются, в них появляются различные включения (см. далее). Сходные по характеру процессы происходят в клетках гранулоцитарного и тромбоцитарного рядов, а также в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Основные проявления. С гематологической точки зрения, данные мегалобластические анемии являются гиперхромными, макро(мегало)цитарными, гипорегенераторными, мегалобластическими. В мазке крови наряду с мегалоцитами имеется анизо- и пойкилоцитоз, в мегалоцитах сохраняются остатки ядра — тельца Хауэлла—Жолли и ядерной оболочки — кольца Кебота—Клайпа; имеется тромбоцитопения. В лейкограмме — лейкопения, абсолютная нейтропения, часто со сдвигом вправо; может быть эозинопения. Довольно типичным является наличие в мазках крови поли-лобоцитов; число сегментов в нейтрофилах может достигать до 6 и более. В короткое время после назначения лечения витамином В₁₂ в картине крови формируется так называемый ретикулоцитарный криз: появление большого количества ретикулоцитов и нормобластов наряду с сохранением мегалобластов.

Указанные изменения рассматриваются как положительный прогностический признак и свидетельствуют о нормализации эритропоэза, его переходе с мегалобластического на нормобластический тип кроветворения.

При мегалобластических анемиях, как и при всех других, появляются общие признаки, обусловленные возникновением гемической гипоксии. Они могут развиваться сравнительно рано, проявляются физической слабостью, утомляемостью, головокружениями, головной болью, шумом в ушах, одышкой и сердцебиением даже при небольшой физической нагрузке, сонливостью днем и бессонницей ночью. Может развиваться умеренная желтушность, связанная с низкой устойчивостью мегалоцитов и их гемолизом в селезенке.

Расстройства эпителизации в первую очередь наблюдаются в желудочно-кишечном тракте (слизистые оболочки рта, пищевода, желудка и кишечника). Клинически эти нарушения проявляются хейлитом — эрозивный процесс красной каймы нижней губы, который сопровождается жжением и зудом; гунтеровским глосситом — воспаление слизистой оболочки языка со сглаживанием сосочков, зудом и жжением («лакированный» язык), эзофагитом, атрофическим или эрозивным гастритом, энтеритом. Наличие нейтропении и склонности к гранулоцитопении может способствовать обострению хронических инфекций, инфицированию ран и возникновению септических процессов.

В отличие от фолатдефицитных при В¹²-дефицитных состояниях развиваются неврологические расстройства, степень которых зависит от тяжести недостаточности. Одним из ранних проявлений обычно становится фуникулярный миелоз. Начальные проявления дистрофического поражения задних столбов спинного мозга характеризуются парестезиями («ползание мурашек», покалывание), онемением дистальных отделов конечностей, корешковыми болями, нарушением глубокой чувствительности (проприоцептивной, вибрационной), неуверенной походкой. При усугублении

процесса эти проявления могут сочетаться с признаками центрального паралича: спастический паразез, гиперрефлексия, патологические рефлексы и др. Возможны бульбарные расстройства черепных нервов. В крайне тяжелых случаях, которые встречаются редко, могут возникать психические нарушения, доходящие до деменции; возможно развитие коматозного состояния (*coma perniciosum*) с потерей сознания, снижением АД, гипотермией, выпадением рефлексов вплоть до болевых.

Железодефицитные анемии. Такие анемии возникают вследствие нарушения образования гемоглобина при недостатке в организме железа. Поступающее в организм геминное (Fe^{2+}) и негеминное (Fe^{3+}) железо освобождается из связи с белками под влиянием пепсина желудочного сока. При действии полипептидов и других факторов этого сока (гастро-феррин, аскорбиновая кислота и т.д.) трехвалентное железо восстанавливается до двухвалентного и в форме FeCl в двенадцатиперстной кишке поступает в энтероциты. В энтероцитах большая часть железа вновь трансформируется в трехвалентное, а затем поступает в кровь. Железо транспортируется с помощью плазменного белка трансферрина (гликопротеид из класса р-глобулинов), который синтезируется печенью. В заинтересованных клетках трансферрин связывается с мембранным рецептором и поглощается эндоцитозом, в клетке железо освобождается, а трансферрин возвращается в плазму крови. Железо может использоваться в клетках не только для синтеза гемоглобина (эритроидный ряд), но и для образования железосодержащих ферментов, а также депонироваться связанным со специфическим внутриклеточным белком ферритином. Основные депо железа — печень (гепатоциты, макрофаги), костный мозг, селезенка, мышцы. Большая часть железа (до 80 %) при распаде гемоглобина реутилизируется, а меньшая часть (20 %) поступает в запас.

Наиболее частыми причинами дефицита железа в организме являются следующие.

1. Хроническая кровопотеря из желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, опухоль, геморрой и др.), матки при нарушениях менструаций, в послеродовом периоде, из легких (туберкулез, гемосидероз и др.), при болезнях почек и урологических заболеваниях (гематурии).
2. Нарушение всасывания железа в кишечнике. Железо всасывается в форме Fe^{2+} , поэтому все процессы, приводящие к ахлоргидрии и ахилии, могут вызвать его дефицит: атрофический гастрит, злокачественные опухоли, резекция желудка или гастрэктомия и др. Железодефицитное состояние возникает при заболеваниях тонкого кишечника: глютеновая энтеропатия, СПР, болезнь Крона, синдром короткой кишки и др.
3. Некоторые авторы указывают на возможность возникновения железодефицитной анемии вследствие наследственной (врожденной) недостаточности трансферрина, имеющего важное значение в доставке железа в клетки эритроидного ряда.
4. Увеличение потребности организма в железе наблюдается во время беременности и лактации, в процессе интенсивного роста и развития организма, особенно у недоношенных детей, а также у подростков.
5. Уменьшение потребления железа с пищей, вероятно, редкая причина, однако может наблюдаться при алкоголизме, наркоманиях, психогенных расстройствах в связи с отказом от приема пищи.

В классическом варианте железодефицитная анемия является гипо-хромной микро(нормо)цитарной регенераторной (гипорегенераторной) нормобластической. В мазке крови могут обнаруживаться гипохромия, овалоциты, анизо- и пойкилоцитоз. Параметры белой крови не изменены или имеется лейкопения за счет абсолютной нейтропении.

Как и при других формах, при железодефицитной анемии, помимо общих признаков, характерных для всех анемий и связанных с гемической гипоксией, часто выделяют собственно *сидеропенический синдром*, обусловленный нарушением работы большой группы железосодержащих ферментов, в том числе ферментов системы цитохромов. К таким признакам относятся

выраженная бледность кожного покрова, в далеко зашедших случаях с алебастровым или зеленоватым (хлороз) оттенком; трофические изменения кожи и ее придатков, а также слизистых оболочек: сухость и шелушение кожи, раннее поседение и выпадение волос, их ломкость, уплощение и изгибы ногтей, появление поперечной исчерченности, трещин и изъязвлений в углах рта (ангулярный стоматит), сглаживание сосочков языка (атрофический глоссит), гнойное воспаление десен вокруг шейки зубов (альвеолярная пиорея), затруднение глотания сухой и твердой пищи (сидеропеническая дисфагия). Возможно также извращение аппетита (парарексия) со стремлением есть мел, уголь, глину и др., а также извращение обоняния в форме пристрастия к запаху ацетона, резины, керосина, гуталина.

Сидеробластические (сидероахрестические) анемии. Это особая группа, относящаяся к дизэритропоэтическим анемиям, но связанная не с дефицитом в организме железа, а нарушением его утилизации в процессе синтеза гемоглобина вследствие ферментзависимого угнетения образования гема. Использование понятия «сидеробластическая анемия» связано с характерным признаком — скоплением в костном мозге сидеробластов, в которых железо распространено не по всей цитоплазме в виде ферритина, как у обычных эритробластов, а в виде свободных включений в гребешках митохондрий. Эти анемии нередко обозначают как железорезистентные анемии, или анемии от невосприимчивости железа, т.е. сидероахрестические. Для данных анемий характерны неэффективность эритропоэза, увеличение содержания железа в плазме крови и тканях, в связи с чем развиваются проявления гемохроматоза.

Образование гема происходит в митохондриях эритробластов, нормо-бластов и ретикулоцитов в результате связывания Fe^{2+} с четырьмя порфи-риновыми кольцами. Порфирин образуется через ряд промежуточных этапов из глицина и янтарной кислоты; в этом процессе принимают участие витамин В₆ (пиридоксаль) и группа ферментов (декарбоксилаза, гемсинте-таза). В случае

нарушения ферментзависимого синтеза порфирина железо не используется, накапливается в эритроблестах и плазме крови.

Сидеробластические анемии могут быть наследственными и приобретенными. Среди наследственных сидеробластических анемий выделяют два типа (I и II). Тип I наследуется как патология, сцепленная с полом (рецессивная, X-зависимая), и обусловлен дефицитом копропорфирин-оксидазы, определяющей переход копропорфирина в протопорфирин, а также, по данным некоторых авторов, и дефицитом аминолевулинсинте-тазы, обеспечивающей образование ϵ -аминокапроновой кислоты из α -амино- β -кетoadипиновой кислоты. Тип II является аутомным рецессивным и связан только с дефицитом ϵ -аминолевулинсинте-тазы, вследствие чего в моче больных обнаруживается α -амино-(β -адипиновая кислота. Вероятно, к наследственным формам относится и сидеробластическая анемия, реагирующая на пиридоксин. Этот вариант анемии также семейный, имеет аналогичные гематологические признаки, но при лечении во многих случаях очень эффективны высокие дозы витамина B₆. Предполагают, что при данной форме витамин B₆ не переходит в активную форму — пиридоксальфосфат.

Приобретенные сидеробластические анемии возникают при интоксикации свинцом — сатурнизме, действии ряда лекарственных препаратов: изониазида, циклосерина и др.; могут развиваться при ревматоидном артрите, алкоголизме и некоторых других заболеваниях. Предположительно, в патогенезе таких анемий может иметь значение инактивация сульфгидрильных групп ранее названных ферментов синтеза порфирина.

Общими для гематологических проявлений сидеробластических анемий являются гипохромия или эритроцитарный диморфизм, т.е. наличие гипо-и гиперхромных эритроцитов, обычно гипорегенерация (ретикулоцитопения), нормо- или макроцитоз, наличие сидеробластов в костном мозге, увеличение содержания железа в плазме (сидеремия). Тип кроветворения обычно

сохраняется нормобластическим, но в течение болезни в костном мозге могут появляться мегалобластические очаги.

В клинической картине, кроме признаков гипоксии, появляются расстройства, характерные для гемохроматоза: отложение железа в тканях, особенно в печени (цирроз печени), надпочечниках (недостаточность надпочечников), поджелудочной железе (сахарный диабет), нервной системе (полиневрит, снижение памяти, судороги или параличи), миокарде (сердечная недостаточность). Гемохроматоз является следствием не только отсутствия утилизации железа, но и чрезмерных лечебных гемотрансфузий. Помимо этих проявлений, вследствие внесосудистого гемолиза возможно возникновение желтухи: непрямого билирубинемия и уробилиногенемия. При отравлении свинцом могут возникать признаки токсико-гемолитической анемии, т.е. более выраженная гипохромия с ретикулоцитозом и непрямым гипербилирубинемией, наличие базофильной пунктации эритроцитов, анизо- и пойкилоцитоз, рези в области живота («свинцовая колика»), свинцовая кайма на деснах и др.

ЛЕЙКОЦИТОЗЫ, ЛЕЙКОПЕНИИ И ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Клетки белой крови, выполняющие защитную функцию в воспалительных и иммунных реакциях, в соответствии с этим назначением делятся на две большие группы: миелоидные и лимфоидные. Эти группы отличаются по характеру ядра и соответственно обозначаются как полиморфно-ядерные (нейтрофилы) и мононуклеарные (лимфоциты и моноциты), а также по наличию или отсутствию специфической (родовой) зернистости — гранулоцитарные и агранулоцитарные. Гранулоцитами являются нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, которые отличаются друг от друга структурой и функциональными особенностями.

Гранулоциты образуются в миелоидной ткани костного мозга из своего полипотентного предшественника, который становится комитированным в отношении определенных ростков под влиянием соответствующих гемо-

поэтических факторов: колониеобразующей единицы гранулоцитарно-моноцитарного (КОЕ-ГМ) и колониеобразующей единицы гранулоцитарного (КОЕ-Г) гемопоэза. Эти клетки образуют миелоидные колонии и в процессе созревания — соответствующие зрелые клетки *in vitro*.

Родоначальной клеткой гранулоцитарного ряда является миелобласт, который подвергается дифференцировочному делению до миелоцитов; последние в дальнейшем только дифференцируются, т.е. созревают. В своем развитии нейтрофилы проходят ряд стадий: миелобласт (МБ) -> промиелоцит (ПроМ) -> миелоцит (М) -> метамиелоцит (ММ) -> палочкоядерный нейтрофил (ПЯ) -> сегментоядерный нейтрофил (СЯ). В процессе развития происходят закономерные изменения структуры клетки:

- 1) клетка уменьшается в размере;
- 2) цитоплазма из базофильной превращается в слабооксифильную;
- 3) начиная с промиелоцита, постепенно накапливается родовая нейтрофильная, эозинофильная или базофильная зернистость;
- 4) ядро конденсируется и смещается от центра к периферии;
- 5) уменьшается ядерно-цитоплазматическое соотношение;
- 6) исчезают ядрышки;
- 7) ядро трансформируется из округлого в бобовидное и далее в нейтрофиле в палочкообразное и двух—трехсегментное, а в эозинофиле и базофиле в двухсегментное («двулистник»).

Нейтрофильные гранулоциты составляют большую часть гранулоцитов и лейкоцитов. Продолжительность их жизни равна 15 дням, причем в сосудистом русле в среднем только 10 ч. Наибольшая часть зрелых нейтрофилов находится в костном мозге и тканях. Существует два запасных пула нейтрофилов: в костном мозге и кровяном русле. Костномозговой пул восполняется за счет расширения числа пролиферирующих клеток под влиянием флогогенных цитокинов — гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-моноцитарного колониести-

мулирующего фактора (ГМ-КСФ). Кровяной пул представляет собой примерно половину нейтрофилов крови, которые не циркулируют, а фиксированы к эндотелиоцитам микрососудов. Эти нейтрофилы могут становиться циркулирующими и направляться в зону воспаления под влиянием различных флогогенных медиаторов.

По степени зрелости, которая выявляется в структуре ядра, нейтрофилы делят на миелоциты, метамиелоциты (юные), палочкоядерные и сегментоядерные. Соотношение молодых и зрелых форм (М + Ю + П)/С называется индексом ядерного сдвига нейтрофилов (ИЯС), который отражает регенераторные возможности миелоидного ростка и составляет в норме 0,065—0,1. В случае увеличения молодых форм ИЯС говорят о сдвиге влево, а при увеличении зрелых форм (сегментоядерных нейтрофилов) — о сдвиге вправо. Нередко сдвиг вправо формируется на фоне снижения общего количества лейкоцитов и сопровождается появлением в мазке крови дегенеративных форм нейтрофилов (см. далее). Наиболее часто сдвиг влево возникает при острых воспалительных процессах, сдвиг вправо — при хронических истощающих инфекциях и тяжелых интоксикациях, угнетающих миелоидную ткань. Ядерный сдвиг нейтрофилов влево нередко разделяют на регенеративный, дегенеративный и регенеративно-дегенеративный. Для регенеративного сдвига влево наиболее характерно следующее:

- 1) увеличение общего количества лейкоцитов;
- 2) нарастающее возрастание числа молодых форм нейтрофилов (от миелоцитов до палочкоядерных);
- 3) отсутствие дегенеративных форм нейтрофилов в мазке.

Такой ядерный сдвиг свидетельствует о стимуляции нейтропоэза и высоких регенеративных возможностях миелоидного ростка. Для дегенеративного сдвига влево наиболее типично следующее:

- 1) увеличение общего количества лейкоцитов;

2) «обрыв» на палочкоядерных (или на юных), т.е. значительное повышение количества палочкоядерных (или юных) нейтрофилов без появления более молодых форм;

3) наличие дегенеративных форм нейтрофилов в мазке крови.

Данный ядерный сдвиг свидетельствует об ограничении возможностей нейтропоза, развитии дистрофического процесса в клетках и ослаблении их функции. Промежуточное положение между этими двумя формами занимает регенеративно-дегенеративный ядерный сдвиг влево, при котором наблюдаются признаки обоих сдвигов: и регенеративного, и дегенеративного. Наиболее часто имеется характерный регенеративный сдвиг влево (лейкоцитоз и весь спектр молодых форм без «обрыва», но одновременно в мазке крови присутствуют дегенеративные формы нейтрофилов. Признаки дегенерации нейтрофилов характерны для патологических процессов высокой тяжести, нередко с явлениями интоксикации.

Рассмотренное разделение ядерного сдвига нейтрофилов является лишь общей формулой, призванной помочь ориентироваться в многообразных смещениях числа и характера клеток нейтрофильного ряда. Следует с большой осторожностью использовать эту формулу для оценки состояния и потенциальных возможностей миелоидной ткани. Такая оценка должна производиться на основе совокупной характеристики миелоидной ткани костного мозга, лейкоцитов крови и тканей, а также регуляции гранулоцитопоза.

Нейтрофилы относятся к макрофагам и в связи с этим участвуют в развитии разнообразных по происхождению воспалительных, аллергических и инфекционных процессов. Они имеют специализированные механизмы, осуществляющие краевое стояние (маргинация) в микрососудах (L-селектины, β 2-интегрины), прохождение через их стенку (лизосомные ферменты), движения в тканях (актомиозиновый аппарат) и фагоцитоза (свободнорадикальный и лизосомный механизмы).

Эозинофильный гранулоцит — самая крупная клетка среди гранулоцитов. Он имеет двухдольчатое ядро («двулистник») и яркие красные, одинаковые по размеру зерна, заполняющие цитоплазму и не наслаивающиеся на ядро клетки. Количество эозинофилов в периферической крови составляет 3—5 %; они проходят в костном мозге те же стадии созревания, что и нейтрофилы, однако из-за низкого количества предшественники эозинофилов в костном мозге в норме встречаются редко. Созревание эозинофилов из соответствующего предшественника обеспечивается ИЛ-3 и ИЛ-5 в костном мозге.

Эозинофилы способны к хемотаксису и фагоцитозу, в их гранулах содержатся бактерицидные факторы, например катионные белки; они играют важную роль в инактивации паразитарной инфекции и развитии аллергии. Предполагают их лимитирующее значение при воспалительных процессах, поскольку они содержат ферментные антимадиаторы (гистаминаза, арилсульфатаза, полипептидаза и др.).

Базофильный гранулоцит в нормальных условиях в периферической крови содержится в небольшом количестве (до 1 %). Он имеет двух- и, реже, трехдольчатое ядро и родовую зернистость черного или темно-синего цвета разного размера, наслаивающуюся на ядро. Базофилы созревают в миелоидной ткани костного мозга и проходят те же этапы, что и нейтрофилы. Базофилы и тучные клетки (мастоциты) нередко объединяют в мастоцито-базофильную систему, которая выполняет функцию регуляции микроциркуляции. В гранулах базофилов имеются гепарин, гистамин и другие физиологически активные вещества. Хемотаксис и фагоцитоз у базофилов выражены слабо. Как и тучные клетки, базофилы могут принимать участие в развитии аллергии, особенно атопических реакций, поскольку экспрессируют IgE-рецепторы.

Агранулоциты включают моноциты и лимфоциты, которые представляют собой зрелые клетки двух самостоятельно развивающихся линий, хотя и взаимодействуют при воспалительных и иммунных процессах.

Моноцит — самая большая клетка белой крови. Клетки разной формы с серо-голубой цитоплазмой, в которой может быть неспецифическая азуро-фильная зернистость. Ядро также разнообразной формы — от почкообразной до складчатой с образованием выпячиваний, нежной структурой хроматина. Количество клеток в периферической крови составляет 6—8 %. Эти клетки созревают из коммитированного предшественника: либо КОЕ = ГМ, либо КОЕ = М — под влиянием соответствующих регуляторов моноцитопоэза. В своем развитии они проходят следующие стадии: моно-бласт ->• промоноцит -> моноцит. После поступления в кровяной ток, где они находятся около 20 ч, моноциты перемещаются в ткани и трансформируются в макрофаги, или гистиоциты, выполняя свои функции.

Моноциты — это макрофаги и одновременно А-подсистема иммунитета. Объектом фагоцитоза моноцитов и гистиоцитов являются бактерии, вызывающие специфические инфекции (туберкулез, сифилис, проказа и др.), грибы, измененные собственные клетки, например эритроциты и их обломки, макромолекулы. Наряду с этим они участвуют в презентации антигена лимфоцитам, активно вырабатывают цитокины и участвуют таким образом в развитии иммунных и аллергических реакций.

Лимфоцит — одноядерная клетка. По размеру выделяют два вида лимфоцитов: малые (7—9 мкм) и большие (12—15 мкм), или широкопротоплазменные. Встречаются малые лимфоциты с очень узким, почти невидимым ободком протоплазмы (так называемые ядра Эрлиха). В большинстве случаев лимфоцит имеет голубую протоплазму, степень окраски которой уменьшается вокруг ядра — перинуклеарная зона просветления. В цитоплазме лимфоцитов может быть неспецифическая азурофильная зернистость. Обычно лимфоцит имеет довольно характерное ядро: резко контурирующее, плотное, центрально расположенное. Количество лимфоцитов в периферической крови составляет 20—35 %. Главными лимфоидными органами у человека являются костный мозг и вилочковая железа; расселение зрелых лимфоцитов из этих органов и формирование иммунных лимфоцитов

происходят в лимфатических узлах, селезенке, миндалинах, пейеровых бляшках кишечника, скоплениях лимфатических клеток в бронхолегочном аппарате.

Существуют В- и Т-лимфоциты, которые являются представителями соответствующих звеньев иммунной системы — В- и Т-подсистем, ответственных за формирование гуморального и клеточного иммунитета. В-лимфоциты созревают в костном мозге из КОЕ-В под влиянием ИЛ-6, а Т-лимфоциты — в тимусе из КОЕ-Т и «проходят обучение» под влиянием ИЛ-2 и ИЛ-4. Общей закономерностью созревания этих клеток является следующая трансформация: лимфобласт -> пролимфоцит -> лимфоцит (некоторые авторы исключают пролимфоцит из этой цепи развития). После получения иммунного стимула В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, которые синтезируют специфические антитела (Ig). Фагоцитарная активность у лимфоцитов выражена слабо. В нормальных условиях клетки-предшественницы, лимфобласты и плазматические клетки в периферической крови отсутствуют.

При патологии обнаруживаются не только количественные, но и качественные изменения лейкоцитов в периферической крови. Количественные отклонения проявляются изменением числа и соотношения присутствующих в крови форменных элементов, а также появлением таких клеток, которые в нормальных условиях находятся только в органах кроветворения.

Качественные изменения характеризуются появлением дистрофических форм лейкоцитов, что свидетельствует об угнетении (повреждении) клеток белого ряда. При действии патогенных факторов количественные и качественные изменения обычно сочетаются, причем нередко наблюдается сочетание признаков, свидетельствующих о регенерации и дегенерации клеток одновременно. Выделяют следующие дегенеративные формы лейкоцитов:

- *полилобоцит* — полисегментно-ядерный нейтрофил, имеет пять и более сегментов, соединенных тонкими нитями хроматина. Встречается при

злокачественной анемии, лейкоцитозах и лейкопениях с ядерным сдвигом вправо;

- *кольцеобразные ядра нейтрофилов* — ядро в форме кольца. Наблюдаются при тяжелом алкоголизме;
- *шипы на ядрах нейтрофилов* — выросты на ядре нейтрофилов. Являются признаками дегенерации и встречаются при токсикоинфекциях;
- *вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов* — вакуоли в цитоплазме. Наблюдаются при токсикоинфекциях;
- *токсигенная зернистость нейтрофилов* — темно-фиолетовые неодинакового размера зерна, содержащие кислые мукополисахариды. Являются признаком дегенерации клетки. Встречаются при тяжелых воспалительных процессах и токсикоинфекциях;
- *тельца Деле* — наиболее крупные зерна токсигенной зернистости нейтрофилов.

Лейкоцитоз. Увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови, связанное, как правило, с реакцией кроветворной системы на то или иное воздействие, называется лейкоцитозом. В клинической практике лейкоцитоз является одним из проявлений (симптомом) какого-либо заболевания, при этом выраженность и характер лейкоцитоза зависят от нозологической формы, ее этиологии и механизмов развития. Определение состояния белой крови у больного служит важной цели диагностики заболевания, оценки его тяжести и прогнозирования развития. В настоящее время нормальный диапазон общего содержания лейкоцитов в периферической крови расширился, считают, что он составляет 4000—9000 мм³.

Причины лейкоцитоза многообразны. Он возникает под влиянием физических (ранние сроки после облучения, травма, ожог и т.п.), химических (гипоксические яды, алкоголь и др.) и особенно биологических (вирусы, риккетсии, бактерии, паразиты) факторов. В соответствии с действием этих агентов лейкоцитозы обнаруживают при дистрофических и некротических процессах, воспалении, некоторых формах аллергии и аутоаллергии,

инфекциях, гипоксии, опухолях, анемиях и других состояниях. Особенности лейкоцитоза во многом зависят от свойств организма как целого, его реактивности; в частности, нарушения нейроэндокринной и гемопоетической регуляции могут стать механизмом ареактивности белого ростка крови и ослабления иммунной защиты при инфекциях.

Лейкоцитозы делят на разные виды по нескольким критериям. В зависимости от условий возникновения выделяют *физиологический* и *патологический лейкоцитоз*. Первый наблюдается в норме при физическом напряжении, на высоте пищеварения и др., а второй — в условиях патологии, при различных заболеваниях.

По механизмам формирования выделяют перераспределительный и истинный лейкоцитоз. *Перераспределительный лейкоцитоз* обусловлен изменением кровообращения и тока крови в разных регионах сосудистого русла, отклонением гематокрита (сгущение крови), выходом лейкоцитов из маргинального сосудистого депо. *Истинный лейкоцитоз* связан со стимуляцией лейкопоеза, который обычно имеет избирательный характер и затрагивает определенные ростки. В развитии такого лейкоцитоза большое значение имеют механизмы регуляции лейкопоеза, которые определяют ускоренное размножение клеточных элементов, их созревание и поступление в сосудистое русло.

Некоторые авторы, помимо лейкоцитоза, непосредственно связанного со стимуляцией пролиферации, специально выделяют лейкоцитоз, обусловленный выходом лейкоцитов из маргинального пула вследствие увеличения скорости кровотока; такой лейкоцитоз обычно относят к физиологическому. Далее выделяют лейкоцитоз, обусловленный усиленным выходом лейкоцитов, прежде всего нейтрофилов, из костномозгового пула: например, при остром воспалении, гемодиализе и других состояниях. Наконец, выделяют лейкоцитоз в результате снижения использования лейкоцитов. Такой лейкоцитоз возникает при наследственных дефектах нейтрофилов, гиперкортицизме, вероятно, при хроническом миелолейкозе, когда

эти клетки не могут осуществлять маргинацию и не поступают в ткани. Если лейкоцитоз рассматривать как приспособительную реакцию лейкопоэтического ростка на соответствующую стимуляцию, то такое выделение дополнительных форм является дискуссионным, так как увеличение числа лейкоцитов в периферической крови может быть и при лейкозе. Между тем необходимо строго дифференцировать лейкоцитоз как реактивное явление и лейкоз как неопластический процесс.

В зависимости от заинтересованного в увеличении числа клеток ростка лейкопоэза выделяют нейтрофильный, эозинофильный, базофильный, моноцитарный и лимфоцитарный лейкоцитозы.

Нейтрофильный лейкоцитоз — нередкое явление в клинической патологии; наиболее часто встречается в следующих случаях:

- при острых кокковых инфекциях (абсцессы, флегмоны, пневмонии, энтериты и др.);
- при повреждении тканей (травма, ожог, инфаркт, кровоизлияние и т.п.);
- при опухолевых заболеваниях, особенно с некрозом и при наличии метастазов;
- при лучевой патологии в начальной стадии;
- при анемии;
- при интоксикации химической и биологической природы.

Важную информацию о состоянии нейтрофильного ряда лейкоцитов дает характеристика ядерного сдвига, оцениваемая по ИЯС — соотношению нейтрофильных клеток разной степени зрелости и наличию их дегенеративных форм в мазке крови. В этой связи нейтрофильный лейкоцитоз обычно разделяется по характеру ядерного сдвига и особенностям регенерации (см. ранее).

Эозинофильный лейкоцитоз — наиболее часто наблюдается в следующих случаях:

- при аллергических, прежде всего атопических, заболеваниях (бронхиальная астма, крапивница, сенная лихорадка, сывороточная болезнь и др.);

- при инфекционно-аллергических болезнях (скарлатина, ревматизм и т.д.);
- при глистных и паразитарных заболеваниях (аскаридоз, трихинеллез, эхинококкоз, амебиаз и др.);
- при острых кокковых воспалительных заболеваниях во время выздоровления, например при крупозной пневмонии в стадии серого опеченения;
- при других заболеваниях: неспецифический язвенный колит, некоторые коллагенозы, саркоидоз.

Кажется справедливым мнение о том, что эозинофильный лейкоцитоз наблюдается при перечисленных заболеваниях в связи с наличием при них антигенной стимуляции (сенсibilизации) и важной ролью базофилов в этом процессе как носителей антимадиаторов воспаления и аллергии.

Сенсibilизация имеет место не только при атопиях, но и при глистных инвазиях под влиянием продуктов жизнедеятельности паразитов и в период выздоровления при кокковых инфекциях вследствие резорбции в кровотоке измененных белков (пневмония в стадии серого опеченения).

Увеличение количества эозинофилов в периферической крови нельзя рассматривать как реакцию данного ростка на стимуляцию. Это следствие неопластического или миелопролиферативного процесса, наблюдается при хроническом миелолейкозе, эозинофильном лейкозе, болезни Вакеза—Ослера, лимфогранулематозе и др.

Базофильный лейкоцитоз — сравнительно редкое явление в клинической практике, может наблюдаться в следующих случаях:

- при аллергических, особенно атопических, заболеваниях (лекарственная и пищевая аллергия, крапивница, сенная лихорадка и др.);
- при иммунопатологических процессах (ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит и др.);
- при вирусных инфекциях (ветряная оспа, грипп).

Увеличение содержания базофилов в крови нереактивного генеза отмечается при хроническом миелолейкозе (нередко вместе с эозинофилией), болезни Вакеза—Ослера, базофильном лейкозе.

Моноцитарный лейкоцитоз часто наблюдается одновременно с реактивным увеличением клеток других ростков, особенно лимфоцитов. О моноцитарном лейкоцитозе обычно говорят при абсолютном увеличении числа этих клеток в единице объема крови. Относительное возрастание моноцитов, регистрируемое на фоне нейтропении или нейтроэозинопении, не дает оснований сделать заключение о реактивной стимуляции моноцитарного ростка крови. В соответствии с участием моноцитов как макрофагов и представителей А-субсистемы иммунитета в воспалительных, инфекционных и иммунных процессах моноцитарный лейкоцитоз наблюдается в следующих ситуациях:

- при хронических специфических инфекциях (туберкулез, сифилис, проказа и др.);
- при протозойных инфекциях (висцеральный лейшманиоз, малярия и т.п.);
- при инфекционном (септическом) эндокардите;
- при инфекционном мононуклеозе (болезнь Филатова);
- при иммуннопатологических заболеваниях, в том числе СКВ, ревматоидном артрите, узелковом периартериите;
- при гемолитических анемиях.

Реактивный моноцитоз возникает в случаях, если есть потребность в элиминации собственных поврежденных клеток, например при гемолитических анемиях. Увеличение количества моноцитов в периферической крови может наблюдаться при негематогенных опухолях. Возможно, это связано с реактивной стимуляцией моноцитарного ростка, направленной на уничтожение клеток, ставших чужеродными. При неопластических процессах костного мозга увеличение содержания моноцитов в крови, очевидно, не имеет реактивного характера. Увеличение количества моноцитов наблюдается также после удаления селезенки.

Лимфоцитарный лейкоцитоз, т.е. абсолютное увеличение числа лимфоцитов в единице объема крови реактивного характера, не следует смешивать с относительным лимфоцитозом, связанным с нейтропенией или нейтроэозинопенией, а также с неопластическим процессом в лимфоидном ростке. Лимфоцитарный лейкоцитоз (нередко сопровождается моноцитозом) может наблюдаться в следующих случаях:

- при хронических специфических инфекциях (туберкулез, сифилис, проказа и др.);
- при вирусных инфекциях (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, ВИЧ и др.);
- при паразитарных заболеваниях (лейшманиоз, токсоплазмоз и т.п.);
- при хронических неинфекционных заболеваниях (саркоидоз, тиреотоксикоз и др.);
- при иммунопатологических болезнях.

Лейкоцитоз как реактивное явление, возникающее в ответ на действие чужеродного агента и направленное на его элиминацию, имеет приспособительное значение. Такими чужеродными агентами могут стать не только экзогенные биологические факторы, но и эндогенные, собственные белки и клетки, измененные под влиянием различных факторов внутренней среды или в ходе какого-либо патологического процесса. Лейкоцитоз является лишь подготовительной реакцией для осуществления фагоцитоза и иммунного ответа, однако сама по себе эта реакция довольно сложная, в ее формировании принимают участие разнообразные клеточные и гуморальные регуляторные механизмы. В эту реакцию включаются и перераспределительные (демаргинация клеток), и пролиферативные, и дифференцировочные, и мобилизующие процессы. Лейкоцитоз формируется одновременно с трансформацией связей между разными ростками (грануло- и агранулоцитами, а также связей в каждом из них), зрелыми и незрелыми клетками.

Трудность оценки лейкоцитоза в патологии состоит в том, что в процессе его формирования лейкоциты, осуществляющие адаптивное поведение, могут повреждаться (например, дегенеративные формы) и не реализовать приспособительную цель данной реакции, например, в форме фагоцитоза. В частности, при незавершенном фагоцитозе (гонорея и другие инфекции) бактерии, находящиеся в клетке, избегают действия различных киллерных факторов и лекарственных препаратов, распространяются из входных ворот по всему организму. Таким образом, хотя лейкоцитоз потенциально является приспособительной реакцией, он может приводить к нарушениям жизнедеятельности организма.

Лейкопения. Уменьшение количества лейкоцитов в единице объема крови, связанное прежде всего с нарушением регуляции лейкопоэза, угнетением белого ростка крови, разрушением или потерей лейкоцитов в кровеносном русле, называется лейкопенией. В любом случае лейкопения возникает вследствие несоответствия между образованием или поступлением лейкоцитов в сосудистое русло и их удалением из него, будь то разрушение, потеря или переход в ткани. Лейкопения в клинической практике является одним из симптомов основного заболевания и при инфекционной болезни может служить целям диагностики и прогнозирования ее течения.

Причины лейкопении многообразны. По происхождению обычно выделяют первичные (наследственные или врожденные) и вторичные (приобретенные) лейкопении. *Первичные лейкопении* могут развиваться вследствие генетически детерминированного нарушения созревания клеток белого ряда (наследственные иммунодефицита, анемия Фанкони, циклическая нейтропения и др.), снижения выхода лейкоцитов из мест кроветворения (синдром «ленивых фагоцитов») или их неустойчивости и быстрого разрушения в кровяном русле (синдром Чедиака—Хигаси). *Вторичные лейкопении* особенно многочисленны. Они возникают под влиянием разнообразных физических, химических и биологических факторов внешней среды, а также патологических процессов в организме. В частности, лейкопения

может появиться под влиянием ионизирующего излучения, лекарственных препаратов, особенно нестероидных противовоспалительных средств (амидопирин и др.), некоторых инфекционных агентов (грипп, брюшной тиф и др.).

В развитии лейкопении могут играть роль несколько механизмов, которые чаще действуют не изолированно, а в комбинации. К ним относятся следующие:

- угнетение лейкопоэза (генетические дефекты и наследственные заболевания, ионизирующее излучение, метастазы опухолей и т.п.);
- шоки разной этиологии. Перераспределительная лейкопения возникает вследствие секвестрации форменных элементов в сосудах легких, печени или желудочно-кишечного тракта, при уменьшении кровотока в результате чрезмерной маргинации лейкоцитов, гиперспленизме вследствие активной миграции в селезенку;
- нарушение поступления лейкоцитов из органов кроветворения в сосудистое русло (синдром «ленивых лейкоцитов», повреждение мембран лейкоцитов лекарственными препаратами, например винбластином, винкристином);
- чрезмерное разрушение лейкоцитов в кровяном русле (аутоаллергическая форма, введение антилейкоцитарных антител, снижение продолжительности жизни при синдроме Чедиака—Хигаси и др.);
- потеря лейкоцитов с лимфой (свищи лимфатических сосудов, грудного лимфатического протока и др.);
- разведение крови при гемодилюции (постгеморрагической, искусственной и др.).

В зависимости от заинтересованного ростка, определяющего развитие лейкопении, выделяют нейтрофильную (нейтропения), эозинофильную (эозинопения, анэозинофилия), базофильную (базофилопения), моноцитарную (моноцитопения) и лимфоцитарную (лимфоцитопения) лейкопении.

Нейтропения наиболее часто встречается среди лейкопений. В соответствии с перечисленными механизмами она обычно наблюдается в следующих случаях:

- при наследственных заболеваниях с поражением миелоидной ткани (нейтропения Костманна, синдром Швахмана, циклическая нейтропения) или подвижности нейтрофилов (синдром «ленивых лейкоцитов», синдром Чедиака—Хигаси и др.);
- при радиационных, токсических и инфекционных поражениях миелоидной ткани;
- при метаплазии миелоидной ткани при лимфолейкозах и ее замещении при метастазировании злокачественных опухолей;
- при дефиците витамина В₁₂, фолиевой кислоты (дефицитная анемия, белковое голодание);
- при лекарственных аллергиях, ревматоидных болезнях аутоаллергические и иммунопатологические нейтропении);
- при шоковых состояниях (гемотрансфузионный, анафилактический шок и др.).

Нейтропении могут сопровождаться ядерными сдвигами нейтрофилов.

Наиболее часто наблюдаются ядерный сдвиг влево дегенеративного характера (с обрывом на палочкоядерных нейтрофилах) и ядерный сдвиг вправо, при этом возможно появление дегенеративных форм нейтрофилов.

Эозинопения (анэозинофилия) и *базофилопения* (анбазофилия) в отдельности или в совокупности встречаются редко, хотя могут наблюдаться при гиперкортицизме и стрессорных воздействиях на организм. Особой ситуацией является агранулоцитоз, имеющий важное клиническое значение.

Агранулоцитоз — состояние белого ростка крови, при котором происходит уменьшение, вплоть до полного исчезновения, гранулоцитов из периферической крови, приводящее к тяжелым инфекционно-септическим процессам в организме. Наибольшее значение в возникновении расстройств жизнедеятельности при агранулоцитозе имеет нейтропения. Наряду с этим

при агранулоцитозе вместе с ослаблением микрофагоцитоза нередко страдают макрофагоцитоз, механизмы иммунной защиты и формируется геморрагический синдром.

В возникновении агранулоцитоза наиболее важное значение имеют:

- затяжные инфекции, например сифилис, малярия, милиарный туберкулез, висцеральный лейшманиоз. Имеет значение не только сама инфекция, но и интоксикация, аллергия и длительное применение этиотропных лекарственных препаратов;
- острые инфекции; грипп, брюшной тиф, стрептококковые инфекции, нередко септического характера; септический эндокардит, рожа и др.;
- токсические лекарственные воздействия (атофан, пирамидон, сульфаниламиды, антибиотики, препараты фенотиазинового ряда, цито-статики);
- лучевые агранулоцитозы. Они часто присоединяются к абсолютной лимфоцитопении в процессе развития лучевой болезни;
- иммунные агранулоцитозы. Они могут быть самостоятельными, например при некоторых формах ревматоидных болезней, но могут развиваться при действии лекарственных препаратов, имеющих свойства гаптенных и включающих аллергию цитотоксического (цитолитического) типа (Cell-Coombs I).

Клинические проявления агранулоцитоза связаны с развитием недостаточности неспецифического, а в дальнейшем и специфического иммунитета. Язвенно-некротические изменения в тканях при агранулоцитозе возникают в первую очередь в местах контакта с окружающей средой и действия токсинов микроорганизмов без формирования защитных реакций. В этой связи обычно выделяют глоточно-ротовую, кишечную и легочную клинкоморфологические формы агранулоцитоза. Вместе с тем агранулоцитоз без язвенно-некротических поражений миндалин и слизистой оболочки рта встречается редко; агранулоцитарная ангина (*angina agranulocytica*) — типичное явление при данном состоянии. Для агранулоцитоза, протекающего остро или подостро, характерны слабость, недомогание, высокая

ремиттирующая лихорадка, потеря аппетита, головная боль, боль в горле, затруднение глотания и речи. Отмечаются резкая бледность, нередко герпетические поражения кожи и слизистых оболочек. На миндалинах — грязно-серый налет, язвенное поражение. Некротизация распространяется, захватывая небные дужки, язычок, мягкое и твердое небо. В крайне тяжелых случаях некрозы принимают характер комы, возможны кровотечения. В легких процесс может привести к гангрене, в кишечнике—к прободению кишки и перитониту, массивным кровотечениям. Характерна лейкопения с нарастающей нейтропенией вплоть до исчезновения нейтрофилов. Может быть эозинопения или число эозинофилов не изменено. Абсолютное количество лимфо- и моноцитов нормальное или снижено, нередко обнаруживается относительный лимфо- и моноцитоз. Показатели красной крови не изменены или наблюдается гипохромная анемия, может быть тромбоцитопения. В мазке обычно обнаруживают дегенеративные формы нейтрофилов.

Исследование костного мозга (стерильная пункция) имеет важное прогностическое значение при агранулоцитозе. По состоянию костного мозга выделяют пластическую, дистрофическую и апластическую формы агранулоцитоза. *Пластическая форма* характеризуется высокой обратимостью изменений, кратковременным снижением содержания палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов при увеличении количества более молодых форм. При *дистрофической форме* резко снижено количество зрелых нейтрофилов, дистрофия миелоцитов и промиелоцитов (промиелоцит-тарный костный мозг). В более тяжелых случаях имеются лишь отдельные миелобласты, преобладают ретикулярные и плазматические клетки (лимфоидно-ретикулярный костный мозг). Все-таки и при таком нарушении агранулоцитоз является обратимым. *Апластическая форма* характеризуется жировым перерождением костного мозга (жировой костный мозг). В клинической и гематологической картине имеются признаки анемии и тром-

боцитопении. Патоморфологическое исследование тканей при агранулоцитозе выявляет отсутствие демаркационного вала вокруг язвенно-некротических очагов, микрофагальную инфильтрацию и нагноение. Обнаруживается небольшое количество моноцитов и лимфоцитов, высокая бактериальная обсемененность ткани, в кроветворных органах — очаговая миелоидная метаплазия. Моноцитопения отдельно встречается редко; обычно она наблюдается вместе с нейтропенией или лимфоцитопенией. Уменьшение количества моноцитов в крови наблюдается в следующих случаях:

- при миелопролиферативных заболеваниях;
- при апластических анемиях;
- при введении кортикостероидов или гиперкортицизме;
- при некоторых ревматоидных процессах.

Лимфоцитопения. Как изолированное явление лимфоцитопения встречается относительно редко. Обычно она возникает при нарушении созревания лимфоцитов при наследственных иммунодефицитах, апластических анемиях, гиперкортицизме. Она наблюдается также в случае усиленного разрушения лимфоцитов в кровяном русле (синдром Вискотта—Олдрича) или чрезмерного перераспределения этих клеток: например, миграции в селезенку, кишечник, дыхательные пути. Лимфоцитопения отмечается в следующих случаях:

- при наследственных (врожденных) и приобретенных (СПИД) иммунодефицитах;
- при миелопролиферативных заболеваниях, лимфогранулематозе;
- при апластических анемиях;
- при ионизирующем облучении;
- при длительном использовании цитостатиков, кортикостероидов;
- при использовании антилимфоцитарной сыворотки;
- при дренаже грудного лимфатического протока.

Моноциты и лимфоциты являются не только непосредственными компонентами иммунной системы (А-, Т- и В-субсистем), но и регуляторами

гемопоеза с помощью моно- и лимфокинов (в частности, интерлейкинов). Поэтому дефицит моноцитов и лимфоцитов может сопровождаться нарушением гранулоцитопоеза, приводя к ослаблению неспецифических механизмов иммунной защиты.

Значение лейкопений для организма, как правило, отрицательное. Это связано с тем, что лейкоцитарный рост крови выполняет в организме разнообразные крайне важные функции и в первую очередь элиминацию из организма веществ и клеток чужеродного происхождения или своих белков и клеток, по тем или иным причинам ставших чужеродными. Ослабление фагоцитоза и иммунных реакций в результате снижения числа лейкоцитов (нередко и активности их) становится механизмом развития инфекций, усугубления их течения, возникновения сепсиса. Этому же способствует возникающий в данном случае иммунный дефицит.

Лейкоциты принимают участие в формировании репаративных процессов и заживлении ран, лихорадке, в реакциях гемостаза и тромболизиса, транспорте различных необходимых для нормальной жизнедеятельности соединений в ткани. Выпадает образование разных классов медиаторов: воспаления, лихорадки, иммуногенеза, регенерации и др., а следовательно, выключаются связи между различными процессами. Нарушение всех этих приспособительных процессов при лейкопениях делает организм беззащитным в отношении многих воздействий, а не только влияния патогенных биологических факторов. Особенно важное значение в формировании приспособительных процессов системы крови имеют определенный баланс клеток разных ростков, соотношение грануло- и агранулоцитов, разных гранулоцитов и разных агранулоцитов. Каждая клетка в сложной адаптивной системе, например в воспалении или иммунном процессе, занимает свое положение, выполняет свою функцию и находится в определенной связи с другими клетками с помощью сигнальных молекул. Именно это позволяет системе получить соответствующий полезный результат, в данном случае уничтожить патогенный фактор и устранить вызванное им повреждение. При

лейкоцитозе как адаптивной реакции белого ростка наблюдается вполне определенное изменение соотношения разных клеток крови и, вероятно, их активности, что определяет его приспособительное значение. Обратная ситуация наблюдается при лейкопениях, что, вероятно, имеет важное значение в нарушении таких процессов, как воспаление, лихорадка и иммуногенез, а также сложнейших адаптивных связей между ними и трансформации многокомпонентных систем приспособления организма.

Лейкограмма и ее типы в патологии. Лейкограмма представляет собой количественную характеристику всех клеток белого ростка крови (общее количество и относительные величины), расположенных в определенном порядке и позволяющих оценить состояние этого ростка в целом. При анализе лейкограммы необходимо следовать определенным принципам:

- учитывать изменения не только относительных, но и абсолютных значений числа клеток того или иного ряда;
- подвергать анализу все без исключения компоненты лейкограммы, давая, таким образом, совокупную оценку всех рядов клеток;
- исследовать динамику изменения лейкограммы, так как она дает наибольшую информацию о состоянии периферической крови;
- одновременно регистрировать и оценивать параметры красной и белой крови, т.е. гемограммы;
- качественные изменения форменных элементов крови и появление клеток, которые в норме в гемограмме не встречаются, также необходимо подвергать обязательной оценке;
- правильная оценка состояния белой крови и крови вообще, а также гемограммы возможна только при учете ее изменений вместе с клиническими проявлениями болезни.

Наиболее часто встречаемые изменения пропорций между числом лейкоцитов разных рядов при инфекционных заболеваниях позволяют выявить ряд типов лейкоцитарной формулы, характерных для тех или иных инфекций (Н.Н. Бобров).

1. Нейтрофильно-эозинопенический тип характеризуется гиперлейкоцитозом, нейтрофилезом с ядерным сдвигом влево, гипо- или анэозинофилией, абсолютной лимфо- и моноцитопенией. Данный тип лейкограммы наблюдается при гнойно-септических инфекциях, например пневмонии, роже, перитоните.
2. Нейтрофильно-эозинофильный тип характеризуется лейкоцитозом, нейтрофилезом с ядерным сдвигом влево, эозинофилезом, абсолютной лимфо- и моноцитопенией. Наблюдается при скарлатине, некоторых формах легочного туберкулеза, лимфогранулематозе.
3. Тип нейтропенической фазы угнетения отличается небольшим лейкоцитозом или лейкопенией, абсолютной нейтропенией, иногда с ядерным сдвигом влево, гипо- или анэозинофилией, относительным лимфо- и моноцитозом. Наблюдается при тифе и паратифе, вирусном гриппе, висцеральном лейшманиозе, бруцеллезе и др.
4. «Протозойный» тип характеризуется гиполейкоцитозом или лейкопенией, абсолютной нейтропенией с ядерным сдвигом влево, абсолютным моноцитозом; лимфоцитоз во время приступов болезни может сменяться лимфоцитопенией. Наблюдается при малярии и некоторых других протозойных инфекциях.
5. Моноцитарно-лимфатический тип отличается гиперлейкоцитозом, абсолютным лимфо- и моноцитозом, обычно нейтропенией. Наблюдается при инфекционном мононуклеозе, краснухе, коклюше и др.

Типы лейкоцитарной формы нельзя рассматривать как статические отклонения. Напротив, они изменяются в процессе развития и завершения болезни и трансформации иммунобиологических свойств организма. На ряду с этим они могут служить ориентиром в диагностике заболеваний и прогнозировании их течения.

Лейкемоидные реакции. Существуют такие отклонения в составе крови, которые, как и лейкоцитоз, являются транзиторной приспособительной реакцией белого ростка в ответ на патогенное воздействие, но по своим

гематологическим проявлениям напоминают картину крови при лейкозах. Эти отклонения объясняются чрезмерной стимуляцией размножения клеток белого ростка в органах гемопоэза и одновременно усилением поступления незрелых форм лейкоцитов (например, промиелоцитов и даже бластных клеток) в циркулирующую кровь. Подобные состояния системы белой крови получили название «лейкемоидные реакции», т.е. реакции белого ростка крови, по гематологическим проявлениям похожие на лейкоз.

Строгое ограничение лейкемоидных реакций от гиперлейкоцитозов и лейкозов в ряде случаев вызывает большие трудности не только в связи с близостью гематологических проявлений. Возможны ситуации, при которых очевидная лейкемоидная реакция по мере развития проявлений дает классическую картину лейкоза и по изменениям органов кроветворения, и по возникновению экстрамедуллярных очагов с метаплазией клеток, хотя общепринято, что лейкемоидные реакции в лейкоз переходить не могут. Кроме того, картина крови типичного лейкоза при эффективной терапии и развитии ремиссии, без изменения существа самого процесса, может переходить на картину лейкемоидной реакции.

Правильная характеристика процесса, т.е. дифференциация реактивных сдвигов и неопластических изменений, возможна, во-первых, если используется комплексная, всесторонняя оценка состояния гемопоэза с анализом не только состава периферической крови, но и органов кроветворения; во-вторых, если эта оценка производится в динамике развития процесса; в-третьих, если дается интегральная характеристика гематологических и клинических проявлений.

В целом по гематологическим признакам для лейкемоидных реакций характерно следующее.

1. Увеличение количества лейкоцитов в периферической крови нередко до $100\ 000$ в $1\ \text{мм}^3$. Это отличает лейкемоидные реакции от гиперлейкоцитоза, когда количество лейкоцитов возрастает до $30\ 000$ — $40\ 000$ в $1\ \text{мм}^3$, и лейкозов, при которых число лейкоцитов может быть более $100\ 000$ в $1\ \text{мм}^3$

(лейкемическая форма). Данный признак является относительным, поскольку при лейкемоидных реакциях количество лейкоцитов может быть таким же, как при лейкоцитозах (особенно лимфо- и моноцитарных) и лейкозах (сублейкемические и алейкемические формы).

2. Омоложение клеток белого ряда в периферической крови при лейкемоидных реакциях нейтрофильного типа обычно доходит до миелоцитов и промиелоцитов, реже до миелобластов. Это отличает лейкемоидные реакции от нейтрофильных лейкоцитозов, при которых омоложение крови происходит обычно до миелоцитов, но сближает эти реакции с миелоцитарными лейкозами. Признак также относительный, так как существуют лейкемоидные реакции, например эозинофильный, лимфоцитарный и моноцитарный типы, при которых, как при лейкоцитозах, не обнаруживают омоложения клеток в периферической крови. В то же время есть лейкемоидные реакции (миелобластный тип), когда наблюдается такое же омоложение, как при лейкозах.

3. При лейкемоидных реакциях, прежде всего нейтрофильного типа, часто обнаруживаются дегенеративные формы нейтрофилов (токсогенная зернистость, тельца Деле и др.); они встречаются также при лейкоцитозах, но при лейкозах значительно реже.

4. Состояние остальных клеток, помимо «заинтересованных» в развитии лейкемоидной реакции, в целом следует закономерности лейкоцитоза. Их абсолютное число может оставаться нормальным или несколько сниженным, чаще при уменьшении относительного количества. В отличие от лейкозов, особенно хронических, резкого снижения вплоть до исчезновения, вследствие замещения клеток других ростков не наблюдается. При лейкемоидных реакциях показатели красной крови либо не изменены, либо свидетельствуют об умеренной анемии; при лейкозах, прежде всего хронических, обычно возникает выраженная анемия.

5. Органы кроветворения при лейкемоидных реакциях характеризуются реактивными явлениями: при нейтрофильном типе по преимущественному

содержанию миелоидных клеток костный мозг имеет черты миелоцитарного или метамиелоцитарного (стимуляция пролиферации и сохранение созревания); при миелолейкозе, напротив, имеются черты миелобластного или промиелоцитарного кроветворения при снижении числа зрелых клеток (стимуляция пролиферации и блокада созревания). Помимо этого, при миелолейкозе в лимфатическом узлах, селезенке, печени и других органах наблюдаются миелоцитарная метаплазия и инфильтрация ткани, чего нет при нейтрофильной лейкомоидной реакции. При лимфоцитарной лейкомоидной реакции в костном мозге в отличие от соответствующих форм лейкоза отсутствуют бластная гиперплазия и лимфо- или моноцитарная инфильтрация.

6. При лейкомоидных реакциях миелоидного типа в лейкоцитах не обнаруживается Ph-хромосома, а количество щелочной фосфатазы увеличивается. Напротив, при хронических миелоидных лейкозах Ph-хромосома обнаруживается, а уровень щелочной фосфатазы снижается. Выделяют миелоидные и лимфоцитарные лейкомоидные реакции, каждая из которых делится на типы. Возникновение отдельных типов лейкомоидных реакций связано с развитием в организме определенных состояний. Миелоидные лейкомоидные реакции включают нейтрофильный, эозинофильный и миелобластический типы. Причины развития этих типов реакций следующие.

Нейтрофильный тип:

- тяжелые гнойные инфекции (абсцесс, эмпиема, остеомиелит), особенно сопровождающиеся сепсисом; другие инфекции: туберкулез, скарлатина, рожа;
- шоковые состояния (ожоговый, раневой, токсико-инфекционный);
- интоксикации сульфаниламидами, бигумалем;
- метастазы злокачественных опухолей в костный мозг;
- другие заболевания: ревматоидный артрит, сахарный диабет с кетацидозом.

Данный тип лейкомоидных реакций обычно характеризуется значительным увеличением числа лейкоцитов (от 40 000 до 100 000 в 1 мм³) и ядерным сдвигом влево в лейкоцитарной форме до промиелоцитов, реже миелобластов. Часто в мазке крови обнаруживают дегенеративные формы нейтрофилов. От хронического миелоидного лейкоза (миелоцитарного лейкоза) нейтрофильная лейкомоидная реакция отличается отсутствием базофильно-эозинофильной ассоциации и экстрамедуллярных очагов миелоидной ткани. *Эозинофильный тип:*

- паразитарные инфекции (трихинеллез, описторхоз и др.);
- аллергические реакции, в том числе вызванные нелекарственными препаратами;
- эозинофильная пневмония, легочный эозинофильный инфильтрат.

Данный тип лейкомоидной реакции встречается относительно редко, для него характерно значительное увеличение числа лейкоцитов (до 80 000—100 000 в 1 мм³) главным образом за счет зрелых эозинофилов (до 70—80 %). Обычно регистрируется абсолютная и/или относительная нейтропения, лимфо- и моноцитопения.

Миелобластный тип:

- сепсис;
- тяжелые формы туберкулеза, туляремии;
- метастазы злокачественных опухолей в костный мозг.

Наблюдается относительно редко и у больных в крайне тяжелом состоянии. Этот тип лейкомоидной реакции обычно трудно дифференцировать от миелобластного лейкоза. Количество лейкоцитов в периферической крови может быть резко увеличено, как это характерно для лейкомоидных реакций, но может быть незначительно увеличенным или нормальным. В отличие от острого лейкоза в лейкоцитарной формуле менее характерно «лейкемическое зияние» («лейкемический провал») и отсутствуют очаги экстрамедуллярного кроветворения.

Лимфомоноцитарные лейкомоидные реакции соответственно включают лимфоцитарный и моноцитарный типы.

Лимфоцитарный тип:

- инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова);
- инфекционный лимфоцитоз:
- ветряная оспа;
- аллергический дерматит.

Для лимфоцитарной лейкомоидной реакции характерны наряду с увеличением числа лейкоцитов абсолютный лимфоцитоз до 50—90 %, обычно одновременно моноцитоз, хотя и до меньших цифр, иногда абсолютная нейтропения. При инфекционном мононуклеозе наблюдается плазматизация лимфоцитов и моноцитов. Властные формы лимфоцитов в периферической крови не появляются, отсутствует также характерная для лимфо-лейкоза лимфоидная инфильтрация костного мозга.

Моноцитарный тип:

- туберкулез;
- острые бактериальные инфекции;
- ревматизм, саркоидоз.

Моноцитарный тип лейкомоидной реакции — относительно редкое явление. Характеризуется увеличением числа лейкоцитов главным образом (в 50—70 % случаев) за счет зрелых моноцитов. Нередко с одновременным абсолютным лимфоцитозом имеется абсолютная и/или относительная нейтропения. Изменения костного мозга незначительные.