

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины

М. Ю. ЖАНДАРОВ,
Л. А. МАРТЕМЬЯНОВА

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Учебно-методическое пособие
для студентов лечебного и медико-диагностического факультетов
медицинских вузов, врачей-стажеров патологоанатомов

Гомель
ГомГМУ
2014

УДК 616.41(072)
ББК 52.527.1я73
Ж 28

Рецензенты:

кандидат медицинских наук, доцент,
заместитель директора по научной работе
Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека

Э. А. Надыров;

кандидат медицинских наук,
заведующий отделом клеточных трансплантатов
9-й городской клинической больницы г. Минска

И. А. Искров

Жандаров, М. Ю.

Ж 28 Болезни системы кроветворения: учеб.-метод. пособие для студентов
лечебного и медико-диагностического факультетов медицинских вузов,
врачей-стажеров патологоанатомов / М. Ю. Жандаров, Л. А. Мартемья-
нова. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 32 с.

ISBN 978-985-506-635-5

В учебно-методическом пособии изложены на современном уровне основные бо-
лезни системы кроветворения, вопросы диагностики опухолевых заболеваний кроветвор-
ной и лимфоидной ткани на основании особенностей морфологической структуры клеток
системы крови. Данное учебно-методическое пособие составлено в соответствии с учеб-
ными типовыми программами на основании материала, изложенного в базовом учебнике
по патологической анатомии и методических рекомендациях кафедры.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов лечебного и медико-
диагностического факультетов, врачей-стажеров патологоанатомов, а также может быть
применено при преподавании элективного курса по патологической анатомии.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения
образования «Гомельский государственный медицинский университет» 19 февраля 2014 г.,
протокол № 2.

УДК 616.41(072)
ББК 52.527.1я73

ISBN 978-985-506-635-5

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2014

АНЕМИИ

Анемия — состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении количества эритроцитов, что приводит к развитию кислородного голодания тканей. При анемии в периферической крови нередко появляются эритроциты различной величины (пойкилоцитоз) и формы (анизоцитоз), разной степени окраски (гиперхромия, гипохромия), в эритроцитах иногда обнаруживаются включения (остатки ядерных образований — тельца Хауэлла-Жолли, кольца Кебота, пылинки Вейденрейха).

Принято считать анемией снижение уровня гемоглобина ниже 130 г/л и количества эритроцитов ниже $4 \times 10^{12}/л$ у мужчин и соответственно ниже 120 г/л и $3,5 \times 10^{12}/л$ у женщин.

Классификация

Наибольший интерес для практического врача представляет *этиопатогенетическая классификация* анемий:

- I. Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические).
 1. Острая постгеморрагическая анемия.
 2. Хроническая постгеморрагическая анемия.
- II. Вследствие нарушенного кровообразования.
 1. Железодефицитная анемия.
 2. Железоперераспределительная анемия.
 3. Железонасыщенная анемия.
 4. Мегалобластные анемии (В12- и фолиеводефицитные анемии; мегалобластные анемии, обусловленные наследственным дефицитом ферментов, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований; В12-ахрестическая анемия).
5. Гипо- и апластические анемии.
- III. Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические).
 1. Приобретенные гемолитические анемии.
 - 1.1. Аутоиммунные.
 - 1.2. Аллоиммунные.
 - 1.3. Вызванные физическими и химическими факторами (в т.ч. лекарственными препаратами).
 - 1.4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
 - 1.5. Вызванные синдромом фрагментации эритроцитов.
 - 1.6. Вызванные инфекцией (малярия, клостридиоз).
 - 1.7. Вторичные (при заболеваниях печени и почек).
 2. Наследственные гемолитические анемии.
 - 2.1. Анемии, связанные с изменениями мембран эритроцитов (мембранопатии).

2.2. Анемии, связанные с изменениями метаболизма эритроцитов (эритроцитоферментопатии).

2.3. Анемии, связанные с дефектом синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии).

IV. Анемии смешанные.

Морфологическая классификация анемий

1. Макроцитарная анемия (MCV (mean corpuscular volume – средний объем эритроцита) > 100 мкм³, диаметр эритроцитов > 8 мкм).

2. Микроцитарная анемия ($MCV < 80$ мкм³, диаметр эритроцитов $< 6,5$ мкм).

3. Нормоцитарная анемия ($MCV < 81–99$ мкм³, диаметр эритроцитов $7,2–7,5$ мкм).

Постгеморрагические анемии

Острая постгеморрагическая анемия — анемия, вызванная быстрой и массивной кровопотерей. Основные причины: значительные кровопотери при травмах и ранениях, сопровождающихся повреждением кровеносных сосудов, а также кровотечения из внутренних органов (из органов ЖКТ, почечные, легочные, из мочевого пузыря) при заболеваниях и геморрагических диатезах, маточные кровотечения, разрывы аневризматически измененных сосудов.

Основным и первоначальным патогенетическим фактором является острое уменьшение общего объема циркулирующей крови (объема циркулирующих эритроцитов и плазмы). Из-за резкого уменьшения объема циркулирующих эритроцитов развивается острая гипоксия, ишемия органов и тканей; потеря плазмы крови вызывает проявления коллапса различной степени выраженности. В ответ на острую кровопотерю развиваются компенсаторно-приспособительные реакции организма: гиперпродукция надпочечниками катехоламинов, увеличение секреции антидиуретического гормона, активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что способствует мобилизации крови из депо, развитию гемодилюции. Кроме этого, увеличивается продукция эритропоэтина, что стимулирует эритропоэз.

Данные анализа периферической крови зависят от срока, прошедшего от начала кровотечения: 1-е, 2-е сутки — показатели эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови у большинства больных остаются нормальными (или такими, какими они были до кровопотери), что обусловлено генерализованным спазмом сосудов и компенсаторным поступлением в циркуляцию депонированной крови. Однако абсолютное количество эритроцитов уменьшено. В раннем периоде кровопотери (через 3–4 часа) может выявляться нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (выход лейкоцитов из костного мозга под влиянием катехоламинов), а также увеличение количества тромбоцитов (что, вероятно, необходимо для быстрой остановки кровотечения). 2-е, 3-е сутки — происходит поступление в кровоток большого количества тканевой жидкости (аутогемодилюция), что

сопровождается снижением показателей гемоглобина и эритроцитов в периферической крови. Цветовой показатель остается нормальным — развивается постгеморрагическая нормохромная анемия. 5-е, 6-е сутки (костно-мозговая фаза компенсации) — значительное увеличение содержания в крови молодых форм эритроцитов — ретикулоцитов, а также молодых форм лейкоцитов.

Исследование костного мозга. Характерными особенностями костно-мозгового пунктата являются признаки повышенной активности красного костного мозга, а в трепанобиоптатах можно видеть замещение жирового костного мозга красным.

Хронические постгеморрагические анемии возникают при умеренных длительных кровопотерях. В результате возникающей гипоксии увеличивается содержание эритропоэтина, который стимулирует пролиферацию клеток красного костного мозга и в периферической крови увеличивается количество ретикулоцитов. Но из-за того что одновременно с эритроцитами теряется и железо хроническая постгеморрагическая анемия постепенно переходит в железодефицитную.

Железодефицитная анемия — анемия, обусловленная дефицитом железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. Наиболее широко железодефицитная анемия распространена среди детей, подростков, женщин детородного возраста, пожилых людей.

Краткие сведения об обмене железа. Железо в организме человека участвует в процессах переноса кислорода, в регуляции обмена веществ, в тканевом дыхании, оказывает влияние на состояние иммунологической резистентности. Железо входит в состав различных белков и ферментов. Выделяют две его составные формы: гемовое (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, лактопероксидаза) и негемовое (ферритин, гемосидерин, трансферрин, аконитаза, НАД·Н-дегидрогеназа и др.). Общее содержание железа в организме человека составляет в среднем 4,5–5 г (у женщин 3–4 г, у мужчин — 3–5 г). Организм человека с пищей ежедневно получает около 15 мг железа. В 12-перстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки в обычных условиях всасывается около 1 мг. Интенсивность всасывания зависит от потребности организма: возрастает при дефиците и беременности, падает при перенасыщении организма железом. Из продуктов животного происхождения железо усваивается легче, чем из растительных. Неорганическое железо в двухвалентной форме всасывается эффективнее трехвалентного. Витамин С улучшает усвоение железа, а растительные продукты ухудшают.

Физиологические потери железа. Потеря железа из организма мужчин и женщин происходит следующими путями: 1) с калом (железо, не всосавшееся из пищи, выделяющееся с желчью; железо в составе слущивающегося эпителия кишечника; железо эритроцитов в кале); 2) со слущи-

вающимся эпителием кожи; 3) с мочой. Этими путями происходит выделение около 1 мг железа в сутки. Кроме того, у женщин детородного периода дополнительные потери железа возникают за счет менструаций, беременности, родов, лактации.

Этиология железодефицитной анемии:

- Хронические кровопотери (маточные кровопотери, хронические кровотечения из ЖКТ, в т.ч. анкилостомидоз; эндометриоз, изолированный легочный гемосидероз, синдром Гудпасчера, гематурический вариант гломерулонефрита и пиелонефрита, геморрагический диатез, кровопотери при заболеваниях легких, ятрогенные кровопотери, «истерические кровопотери» и др.).

- Повышенная потребность в железе (беременность, роды и лактация, период полового созревания и роста, повышенная потребность в железе у больных В12-дефицитной анемией на фоне лечения, интенсивные занятия спортом).

- Недостаточное поступление железа с пищей (алиментарная железодефицитная анемия).

- Нарушение всасывания железа (хронические энтериты и энтеропатии, резекция тонкой кишки, резекция желудка).

- Нарушение транспорта железа (врожденная гипо- и атрансферинемия, гипопроотеинемия различного генеза, появление антител к трансферину).

Патологическая анатомия.

- Кожные покровы, слизистые оболочки и внутренние органы бледные. Бледность кожных покровов может быть с зеленоватым оттенком (старинное название железодефицитной анемии — «хлороз»), иногда кожа приобретает оттенок желтоватого воска, причем этот оттенок заметен лишь вокруг рта (симптом «желтых усов хлоротиков» Гено де Мюсси).

- Дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость, шелушение, склонность к быстрому образованию трещин; тусклость, ломкость волос; истончение, ломкость, поперечная исчерченность, тусклость ногтей; симптом койлонихии — ложкообразная вогнутость ногтей).

- Ангулярный стоматит — трещины, «заеды» в углах рта.

- Глоссит, приводящий к атрофии сосочков («лакированный» язык).

- Атрофические изменения слизистой оболочки ЖКТ.

- Жировая дистрофия миокарда, почек, печени, дистрофические изменения в клетках головного мозга (из-за хронической гипоксии).

В анализе периферической крови — гипохромная микроцитарная анемия. Кроме того в мазках крови обнаруживают анизо- и пойкилоцитоз, мишенеподобные и карандашеподобные эритроциты, тенденция к лейкопении; количество тромбоцитов обычно нормальное, но при значительной кровопотере возможен умеренный тромбоцитоз, количество ретикулоцитов нормальное (увеличивается при выраженном кровотечении и лечении препаратами железа. При выраженной анемии возможно увеличение СОЭ.

Костный мозг плоских костей обычного вида, в костном мозге трубчатых костей происходит замещение жирового костного мозга красным. Нередко отмечаются множественные очаги экстрамедуллярного кроветворения. Микроскопически в костном мозге: эритробласты имеют неправильную форму, уменьшается количество сидеробластов в костном мозге (для их выявления применяется окраска по Перлсу).

Железоперераспределительные анемии (анемии при нарушенной реутилизации железа) — это анемии, обусловленные нарушением перемещения железа из депо в плазму крови и далее к эритрокариоцитам. При этой анемии железо сосредоточено преимущественно в депо.

Железонасыщенные (сидероахрестические) анемии — анемии, связанные с нарушением синтеза гема, обусловленные нарушением использования (achresia — неиспользование) железа для синтеза гемоглобина.

Классификация железнанасыщенных анемий:

I. Врожденные (сцепленные с полом, аутосомные).

II. Приобретенные.

1. Лекарственные (противотуберкулезные средства, левомецетин).
2. При свинцовой интоксикации.
3. Алкогольные.
4. Обусловленные некоторыми заболеваниями (хроническая почечная недостаточность, гемобластозы, лимфомы, ревматоидный артрит и др.).
5. Идиопатические.

Основные симптомы развиваются в связи со вторичным гемохроматозом: бронзовая окраска кожи, сахарный (бронзовый) диабет, гемосидероз и цирроз печени, пигментная кардиомиопатия с нарастающей сердечной недостаточностью (основная причина смерти).

Мегалобластные анемии — группа анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК в ядродержащих эритрокариобластах вследствие дефицита витамина В12 и/или фолиевой кислоты и характеризующихся мегалобластным типом кроветворения.

Краткие сведения о метаболизме витамина В12. Содержащийся в пище витамин В12 связывается с внутренним фактором, продуцируемым париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Комплекс витамина с внутренним фактором взаимодействует со специальными рецепторами на энтероцитах и происходит его всасывание. Некоторое количество витамина (около 0,1–1 %) пассивно всасывается через слизистые оболочки ротовой полости, желудка и 12-перстной кишки. Попав в кровь, витамин связывается с транспортным белком транскобаламином II, который с током крови транспортирует данное вещество в печень, костный мозг, головной мозг и другие ткани. Нормального запаса в организме (он накапливается и хранится в печени) хватает на 2–4 года.

Краткие сведения о метаболизме фолиевой кислоты. Всасывание фолатов происходит в 12-перстной кишке и проксимальном отделе тощей

кишки. Все захваченные природные фолаты трансформируются в 5-метилтетрагидрофолат, который в крови связывается с различными белками (в т.ч. и со специфическим белком-переносчиком фолатов), поступает в печень и в быстро пролиферирующие клетки костного мозга. Внутреннего запаса фолиевой кислоты хватает на 4 месяца.

Причины дефицита витамина B12:

- Нарушение поступления витамина B12 с пищей (строгое вегетарианство).
- Нарушение всасывания витамина (аутоиммунный гастрит со сниженной продукцией внутреннего фактора, тотальная или субтотальная гастрэктомия, синдром мальабсорбции различного генеза).
- Конкурентное расходование (инвазия широким лентецом, власоглавом).
- Повышенный расход витамина B12 (хроническая гемолитическая анемия, тиреотоксикоз).
- Снижение запасов витамина B12 (выраженный цирроз печени (при воздействии высоких доз алкоголя также нарушено всасывание из-за токсического влияния на слизистую оболочку желудка)).
- Нарушение транспорта (отсутствие транскобаламина II или появление антител к нему).

Причины дефицита фолиевой кислоты:

- Алиментарные (особенно часты в пожилом возрасте, а также среди соблюдающих посты и ограничения, при голодании).
- Нарушения всасывания в ЖКТ (целиакия, тропическая спру, обширная резекция тонкой кишки и др.).
- Усиленная утилизация фолатов (физиологическая: беременность, лактация, период полового созревания; патологическая: гематологические болезни, онкологические заболевания, воспалительные заболевания (болезнь Крона, ревматоидный артрит, активный псориаз)).
- Повышенная потеря фолатов (сердечная недостаточность, гемодиализ, тяжело протекающий цирроз печени — уменьшается депо фолатов в печени).
- Прием некоторых лекарственных препаратов (5-фторурацил, противосудорожные препараты, сульфасалазин, циклосерин).

Патологическая анатомия мегалобластных анемий. При наружном осмотре определяется бледность кожных покровов с лимонно-желтым оттенком, желтушность склер. В коже, слизистых и серозных оболочках могут обнаруживаться точечные кровоизлияния. Внутренние органы (селезенка, печень, почки) на разрезе ржавого вида из-за гемосидероза. Поражение желудочно-кишечного тракта включает в себя: глоссит, атрофический гастрит, атрофические изменения в слизистой оболочке кишечника. Язык гладкий, блестящий («полированный»), покрыт красными пятнами. При микроскопическом исследовании обнаруживается атрофия эпителия, диффузная инфильтрация субэпителиальных тканей лимфоидными и плазматическими клетками (гунтеровский глоссит). Слизистая оболочка дна же-

лудка истончена, складчатость сглажена. При микроскопическом исследовании: эпителий желез атрофичен, сохранены лишь главные клетки, железы расположены на значительном расстоянии друг от друга, в последствии развивается склероз. При тяжелых формах анемии развивается половая стерильность и обратимая меланиновая гиперпигментация кожи. Дефицит витамина В12 сопровождается симметричной невропатией, поражающей пирамидные пути, задние и боковые пути спинного мозга (фуникулярный миелоз) и периферические нервы. Пациенты жалуются на ощущение жжения и пощипывания в ногах, реже — в руках, им трудно ходить (нарушение проприоцептивной чувствительности), может нарушаться зрение, возникают психические расстройства (редко). Неврологические изменения связаны с блоком превращения метил-малонил-КоА в сукцинил-КоА, что нарушает пути метаболизма пропионовой кислоты и влияет на миелинизацию. При дефиците витамина В12 или фолиевой кислоты в сыворотке крови повышается концентрация гомоцистеина, при беременности нарушается развитие нервной системы плода. При фолиеводефицитной анемии фуникулярный миелоз и глоссит отсутствуют.

Картина периферической крови: гиперхромная макроцитарная анемия с крупными макроцитами овальной формы и нейтрофилами с гиперсегментированными (пять и более сегментов) ядрами. Количество лейкоцитов и тромбоцитов умеренно снижено.

Костный мозг плоских костей малиново-красный, сочный; в трубчатых костях он имеет вид малинового желе. Микроскопическое исследование выявляет гиперплазию костного мозга с преобладанием незрелых форм эритропоэза — эритробластов, нормобластов и мегалобластов (клетка больших размеров с эксцентрически расположенным ядром с нежной хроматиновой сетью без ядрышек), изменение клеток миелоидного ряда (увеличиваются в размерах, гиперсегментированы), уменьшение количества мегакариоцитов, нарушение отшнуровки тромбоцитов.

Пернициозная анемия Аддисона–Бирмера характеризуется аутоиммунным гастритом со сниженной секрецией внутреннего фактора и кислоты в желудке. Нередко эта патология сочетается с аутоиммунным поражением других органов (микседемой, тиреотоксикозом, витилиго, болезнью Аддисона, гипопаратиреозом). В сыворотке крови могут обнаруживаться антитела к внутреннему фактору (обнаруживаются у 50 % больных) и к антигенам париетальных клеток слизистой оболочки желудка (обнаруживаются у 90 % больных). У лиц с пернициозной анемией обычно голубые глаза, рано седеющие волосы, они чаще имеют группу крови А(II), среди их родственников были случаи аутоиммунных заболеваний. В таких семьях в 2–3 раза повышен риск развития рака желудка. У женщин патология возникает в 1,6 раз чаще. Обычно первые признаки заболевания обнаруживают в возрасте около 60 лет.

Гипо- и апластические анемии

Апластическая anemia — это панцитопения различной степени тяжести при сниженной клеточности костного мозга, не сопровождающаяся гепатоспленомегалией, при отсутствии миелофиброза, острого лейкоза или миелодиспластического синдрома (А. А. Масчан, 1999 г.). Патоморфологической основой гипо- и апластических анемий является резкое сокращение активного кроветворного костного мозга и замещение его жировой тканью.

Этиология и классификация данного вида анемий представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 — Этиология и классификация гипо- и апластических анемий

Клинико-анатомические проявления гипо- и апластических анемий развиваются в связи с поражением трех кроветворных ростков костного мозга. Они включают в себя анемический синдром, геморрагический диатез, желтуху (при сопутствующем гемолитическом синдроме), жировую дистрофию паренхиматозных органов, инфекционные осложнения. При исследовании трепанобиоптатов выявляется гипо- и апластический костный мозг («опустошение» костного мозга и почти полное замещение кроветворного мозга жировой тканью).

Конституциональная анапластическая anemia Фанкони. Заболевание описано Фанкони в 1927 г., наследуется аутосомно-рецессивно, первые кли-

нические признаки обычно наблюдаются в возрасте 4–10 лет. Отличительной особенностью является наличие врожденных соматических аномалий:

- Пигментация кожи (бронзовая или бронзово-коричневая), обусловлена отложением меланина в клетках базального слоя эпидермиса. Усиление пигментации происходит под влиянием инсоляции (при загаре). Предполагается, что пигментация обусловлена избыточным выделением адренкортикотропного гормона (по принципу обратной связи из-за надпочечниковой недостаточности).

- Сниженные масса тела и рост ребенка при рождении, а также отставание детей в росте и развитии после рождения (обусловлено снижением функции аденогипофиза с последующим недостаточным функционированием щитовидной и половых желез).

- Аномалии костей черепа и скелета (маленькая голова, отсутствие или значительное укорочение большого пальца рук, недостаточное развитие лучевой кости, врожденный вывих бедра, шейное ребро, косолапость и др.).

- Неврологические нарушения (косоглазие, западение глазного яблока, птоз верхнего века, недоразвитие больших полушарий, микрогирия, гидроцефалия, атрофия зрительного нерва, поражение слухового нерва).

- Нарушение со стороны половых органов (гипогенитализм, крипторхизм, гипоспадия, эписпадия).

- Аномалии развития почек и мочевыводящих путей, врожденные пороки сердца, врожденные аномалии легких, врожденные аномалии развития кишечника, ферментопатии.

Заболевание постепенно прогрессирует. Средняя продолжительность жизни 7–10 лет.

Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические)

Гемолитические анемии — группа анемий, характеризующихся синдромом гемолиза — повышенным разрушением эритроцитов. Нормальная продолжительность жизни эритроцитов составляет 120 дней. Костный мозг при необходимости может увеличить продукцию эритроцитов в 6–8 раз и для развития гемолитической анемии средняя продолжительность жизни эритроцитов должна сократиться до 15 и менее дней. Но если происходит угнетение эритропоэза, она может развиваться и при большей продолжительности жизни эритроцитов. Распад эритроцитов может быть вызван их аномалиями (обычно наследственными) или изменениями окружающих условий эритроцитарных клеток (обычно приобретенными).

В отечественной медицинской литературе гемолитические анемии традиционно делятся на две большие группы — наследственные и приобретенные. Клинически важно подразделять гемолитические анемии на две группы в зависимости от локализации гемолиза — анемии с внутриклеточным гемолизом и с внутрисосудистым гемолизом.

Для группы гемолитических анемий характерна триада признаков: анемия, желтуха, спленомегалия (не всегда). Анемия в крови определяется всегда, за исключением случаев полной компенсации гемолиза эритропоэзом. Желтуха (чаще умеренная), вызванная наличием неконъюгированного билирубина в плазме крови; в моче билирубин не обнаруживается (неконъюгированный билирубин жирорастворим). Возрастает вероятность формирования пигментных по составу камней в желчном пузыре и в желчных протоках. Спленомегалия наиболее характерна для анемий, обусловленных преимущественно внутриклеточным гемолизом (в основном наследственные формы). Могут развиваться язвы на лодыжках (талассемия, серповидноклеточная анемия, наследственный сфероцитоз). Постоянно встречается общий гемосидероз. В ряде случаев встречается «острый нефроз выделения» продуктов гемолиза — гемоглобинурийный нефроз (при анемиях, обусловленных преимущественно внутрисосудистым гемолизом).

Картина периферической крови: выявляется полихромазия (юные формы эритроцитов окрашиваются голубым цветом), ретикулоцитоз, нарушения формы эритроцитов (сфероцитоз, эллиптоцитоз, серповидные эритроциты, фрагментированные эритроциты, стоматоциты).

Костный мозг реагирует на разрушение эритроцитов гиперплазией и поэтому становится розово-красным, сочным в губчатых костях и красным — в трубчатых. В селезенке, печени, лимфоузлах возникают очаги внескелетного (экстрамедуллярного) кроветворения. При микроскопическом исследовании костного мозга выявляется выраженная гиперплазия эритроидного ростка, количество эритрокариоцитов достигает 70 % и более. Ускоренным вымыванием эритроцитов из костного мозга объясняется поступление в кровь почти исключительно полихроматофилов. Могут появляться мегалобласты, что объясняется относительной недостаточностью фолиевой кислоты при бурной регенерации эритробластов.

Приобретенные гемолитические анемии

- Аутоиммунная гемолитическая анемия. Разрушение эритроцитов вызывают аутоантитела (тепловые и холодовые), связывающиеся с мембранами эритроцитов. Максимальную активность тепловые антитела (Ig G) проявляют при температуре 37 °С. При анемии, вызванной этими антителами, развивается той или иной степени тяжести внесосудистый гемолиз, обычно со спленомегалией. Максимальную активность холодовые антитела (преимущественно Ig M) проявляют при температуре 4 °С. При анемии, вызванной этими антителами, развивается синдром Рейно, проявляющийся на пальцах рук и ног, носу и ушных раковинах. Характерен внутрисосудистый гемолиз. Для аутоиммунных гемолитических анемий характерна положительная реакция Кумбса.

- Аллоиммунная анемия развивается вследствие связывания антител одного человека с эритроцитами другого. Причины: 1. Ошибка в подборе

донора и реципиента при переливании крови. 2. Гемолитическая болезнь новорожденных. 3. Пересадка костного мозга или крупных органов.

- Гемолитическая анемия, вызванная воздействием химических и физических факторов. Гемолиз эритроцитов может развиваться при попадании в организм химикатов (хлоратов), которые вызывают такой сильный окислительный стресс, что разрушаются даже эритроциты с нормальной активностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. Гемолиз может также развиваться при сильных ожогах и укусах змей и пауков.

- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы–Микели) — редкое клональное заболевание, вызванное мутацией в гене PIGA, активном в стволовых гемопоэтических клетках. Эта мутация приводит к дефекту в фосфатидилинозитоловом якоре, который закрепляет большое количество белков на мембранах клеток. В результате клетки становятся избыточно чувствительными к гемолизу под действием компонентов комплемента. Данная патология нередко дополняется гипоплазией костного мозга, приводящей к нейтропении и тромбоцитопении; рецидивирующими венозными тромбозами крупных вен (печеночной или портальной), железодефицитом и восприимчивостью к инфекциям. Диагностика основана на положительном результате теста на кислотный гемолиз (тест Хэма) и присутствии в крови эритроцитов, не экспрессирующих CD55 или CD59.

- Анемия, вызванная синдромом фрагментации эритроцитов. Фрагментация эритроцитов возникает при их контакте с неестественными поверхностями (материал искусственных сердечных клапанов, стенки сосудистых протезов), при прохождении через узкие отверстия, частично перекрытые волокнами фибрина (при синдроме ДВС) или в капиллярном русле при аномалиях капилляров (микроангиопатическая гемолитическая анемия). Эти анемии могут возникать при тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме, злокачественной гипертензии, преэклампсии и менингококковой септицемии. Гемолиз может быть как внутрисосудистым, так и внутриклеточным. В мазках крови обнаруживаются интенсивно окрашенные фрагменты эритроцитов.

- Гемолитическая анемия при инфекциях может развиваться при малярии (прямое повреждение эритроцитов), при инфицировании *Clostridium perfringens* (действие токсинов), при дефиците глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (вызванный инфекцией окислительный стресс), при микроангиопатии (вызванной менингококковой септициемией), при формировании аутоантител (при инфекционном мононуклеозе).

- Вторичные гемолитические анемии могут развиваться при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), при алкогольной дистрофии печени (редко).

Наследственные гемолитические анемии:

- Анемии, связанные с изменением мембран эритроцитов (мембранопатии): наследственный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз, ова-

лоцитоз в странах Юго-Восточной Азии, наследственный стоматоцитоз, наследственный акантоцитоз и др.

У представителей европеоидной расы наиболее часто встречающаяся наследственная гемолитическая анемия — наследственный сфероцитоз (наследственный микросфероцитоз Миньковского-Шаффара). Мутация носит аутосомно-доминантный характер и может протекать с различной степенью тяжести как у новорожденных, так и в виде симптоматической гемолитической анемии у лиц старших возрастов. Дефект заключается в нарушении синтеза мембранного белка анкирина, в результате чего большинство эритроцитов приобретает сферическую форму и уменьшенные размеры, снижается их осмотическая резистентность. Поврежденные эритроциты лишаются мембраны при прохождении через ретикулоэндотелиальную систему, особенно через селезенку (селезенка обычно увеличена).

Наследственный стоматоцитоз, вероятно, обусловлен дефицитом протеина-1 в мембране эритроцитов. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. В периферической крови обнаруживаются эритроциты-стоматоциты (эритроциты, в центре которых определяется неокрашенный участок в форме рта). У большинства больных выраженных проявлений нет. Можно выявить небольшую желтуху, незначительно выраженную спленомегалию, ретикулоцитоз, анемия может отсутствовать или выражена слабо. Усиление гемолиза возможно при наложении вирусных инфекций. Приобретенный стоматоцитоз иногда развивается при злоупотреблении алкоголем, злокачественных новообразованиях.

Овалоцитоз в странах Юго-Восточной Азии развивается из-за дефекта гена, кодирующего продукцию мембранного белка (band 3) эритроцитов. У гетерозиготных носителей мутантного гена повышена устойчивость к малярии.

- Анемии, связанные с изменениями метаболизма эритроцитов (эритроцитоферментопатии). Наиболее часто причинами таких анемий являются дефекты глюкозо-6-дегидрогеназы и пируваткиназы.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа — первый фермент гексозомонофосфатного пути, с помощью которого эритроциты продуцируют восстановленный НАДФН. При недостатке или дефектах фермента эритроциты становятся восприимчивы к окислительным стрессам. Ген, который кодирует синтез глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, локализован в X-хромосоме, поэтому его наследование связано с полом. Заболевание чаще проявляется у мужчин; часты дефекты фермента у лиц негроидной расы, а также у населения Средиземноморья, Ближнего Востока и Восточной Азии. Возможно, это связано с тем, что носители мутантных форм данного фермента более устойчивы к малярии. Гемолитические кризы могут возникать при: 1. Инфекциях и других остро развивающихся заболеваниях (диабетический кетоацидоз). 2. Употреблении некоторых лекарственных препаратов (примахин, нитрофураны, сульфаниламид, ацетилсалициловая кислота, противогель-

минтные препараты). 3. Употреблении конских бобов (и, возможно, других овощей), а также вдыхание их пыльцы. Гематологические показатели и морфология клеток в мазках крови в промежутках между кризами нормальные. Во время кризов — признаки активного внутрисосудистого гемолиза. В мазках крови во время кризов видны лишенные гемоглобина эритроциты («пустые» клетки), «надкусанные» эритроциты (дегмациты), «корзинчатые» эритроциты (гемоглобин в их цитоплазме сжат и скапливается в центре клетки) и полихромазия. При прижизненном окрашивании в ретикулоцитах могут обнаруживаться тельца Гейнца–Эрлиха (частицы денатурированного гемоглобина). Гемолиз со временем прекращается, так как в новообразованных эритроцитах активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы повышается. У новорожденных часто появляется желтуха.

Дефект продукции пируваткиназы — одна из главных причин наследственной несфероцитарной гемолитической анемии. Причина заключается в нарушении гликолиза в эритроцитах. Мутация наследуется аутосомно-рецессивно.

Другие типы эритроцитоферментопатий реже сопровождаются гемолитической анемией, однако часто приводят к мышечным дистрофиям и задержке умственного развития.

- Анемии, связанные с дефектом синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии).

Наиболее часто причинами таких анемий являются: 1. Нарушение синтеза глобиновых цепей (талассемии). 2. Структурные дефекты гемоглобина (серповидноклеточная анемия). Такие аномалии распространены в регионах с высоким риском заболеваемости малярией (из-за меньшей восприимчивости гетерозиготных носителей к малярии).

Талассемия — аутосомно-рецессивная мутация. Различают α - и β -типы талассемии (в зависимости какой цепи гемоглобина нарушен синтез). Патологическая анатомия: бледность кожных покровов, желтуха, гепато- и спленомегалия, гиперплазия красного костного мозга с появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения (особенно часто в костях черепа, что приводит к его деформации (теменные и затылочные бугры становятся резко выраженными, череп приобретает квадратную форму)). Картина периферической крови: анизоцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов, базофильная зернистость эритроцитов, овалоциты, мишеневидные эритроциты (плоские, бледные, с центральным расположением гемоглобина в виде мишени).

Серповидноклеточная анемия — хроническая анемия, вызванная точечной мутацией в гене, кодирующем β -глобин (происходит замена валинового остатка в 6-ом положении полипептидной цепи на остаток глутаминовой кислоты). Такая замена снижает растворимость гемоглобина в неокисленном состоянии. В результате происходит кристаллизация гемоглобина внутри эритроцитов, придающая им характерную серповидную

форму. Эти эритроциты плохо деформируются и могут вызвать окклюзию кровеносных сосудов.

ЛЕЙКОЗЫ И ЛИМФОМЫ

Лейкозы (лейкемии) — системные опухолевые заболевания кроветворной ткани.

Лимфомы — регионарные опухолевые заболевания кроветворной и/или лимфоидной ткани. Однако такое деление является в значительной степени условным, поскольку ограниченный опухолевый рост и диффузная опухолевая инфильтрация могут иметь место одновременно или последовательно у одного больного.

Лейкозы

Характерной особенностью **лейкозов** является быстрая диссеминация (распространение) опухолевых клеток по системе кроветворения. Вследствие этого, уже на ранних этапах заболевание приобретает системный характер. Наряду с костным мозгом наиболее часто наблюдается поражение селезенки, лимфатических узлов, лимфатических образований (пейеровы бляшки, солитарные лимфоидные фолликулы) по ходу желудочно-кишечного тракта, печени и других органов. Объем лейкозных разрастаний и их распространенность в организме могут быть различными в зависимости от формы лейкоза, стадии болезни, проведенного лечения. Эти лейкозные разрастания называют лейкемическими инфильтратами.

Этиология. Причина многих случаев лейкемий остается неизвестной. Лейкозы — полиэтиологические заболевания. На их возникновение могут влиять различные факторы, способные вызвать мутацию клеток кроветворной ткани:

- **Вирусы.** Предполагают, что вирусы, которые вызывают лейкемию у животных, могут вызывать ее и у человека. Человеческий Т-лимфотропный вирус I типа (HTLV-I) является причиной возникновения Т-клеточной лимфомы. Некоторые вирусы потенцируют развитие новообразований, угнетая иммунную систему (ВИЧ). Имеется связь между инфицированием вирусом Эпштейна–Барр и развитием лимфомы Беркитта. Инфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* предрасполагает к развитию желудочных лимфом. Роль РНК-ретровирусов в развитии лейкозов может быть подтверждена тем, что в нормальных гемопоэтических клетках обратная транскриптаза (РНК-зависимая ДНК-полимераза) не определяется, но обнаруживается в лейкемических клетках.

- **Ионизирующее излучение** стало причиной многочисленных случаев лейкемии у первых радиологов и жителей Хиросимы и Нагасаки после атомной бомбардировки. Доказано повышение заболеваемости лейкемией у детей при внутриутробном облучении, а также развитие ее у больных, которые получали лучевую терапию.

- Химические вещества (бензолы) могут вызвать предрасположенность к лейкозам и миелодисплазиям. Те же самые цитотоксические лекарства, которые используются для лечения опухолей, могут стать причиной развития лейкоemий. Между курением и риском развития острого лейкоза существует дозовая зависимость, которая особенно очевидна у лиц старше 60 лет. Некоторые исследователи полагают, что около 20 % случаев острого миелобластного лейкоза этиологически связаны с курением.

- При аплазии костного мозга любой этиологии увеличивается предрасположенность к возникновению лейкозов.

- Генетический фактор. Нарушения структуры хромосом довольно часто обнаруживаются у больных с лейкоemиями. Первым подтверждением данного факта стала находка Филадельфийской хромосомы (маленькая 22 хромосома, образующаяся в результате взаимной транслокации генетического материала между 22 и 9 хромосомами) при хроническом миелолейкозе. У детей с синдромом Дауна (трисомия по 21 хромосоме) в 20 раз выше риск заболевания лейкозом. Также риск увеличивается при заболеваниях, связанных с нестабильностью хромосом.

Классификация лейкозов

В настоящее время в основу классификации лейкозов положены морфологические и цитохимические особенности клеток, составляющих субстрат опухоли. Прежде всего лейкозы делятся на *острые* и *хронические*.

К острым лейкозам относят те формы, при которых субстратом опухоли являются мало- и недифференцированные элементы (бластные клетки). Они, как правило, начинаются остро, быстро прогрессируют, при отсутствии лечения приводят к смерти в течение нескольких месяцев.

К хроническим лейкозам относят те формы, при которых субстратом опухоли являются незрелые, но с тенденцией к созреванию клетки (то есть достигшие определенного уровня дифференцировки).

По картине периферической крови:

1. *Лейкемические.* Характеризуются значительным увеличением количества лейкоцитов, в том числе и лейкозных клеток, в периферической крови (более $50-80 \times 10^9$ /л). Это наиболее частая форма.

2. *Сублейкемические.* Количество лейкоцитов несколько выше нормы (но до $50-80 \times 10^9$ /л), и в крови, как правило, определяется большое количество бластов.

3. *Алейкемические.* Количество лейкоцитов в пределах нормы, в крови не определяются опухолевые клетки. Этот тип наблюдается редко, но он возникает обычно уже на ранних этапах заболевания. С целью диагностики используют трепанобиопсию крыла подвздошной кости или пунктат костного мозга грудины.

4. *Лейкопенические.* Количество лейкоцитов ниже нормы, но могут быть качественные изменения, обусловленные появлением лейкозных клеток.

Острые лейкозы

В 1976 г. группа гематологов Франции, Америки и Великобритании предложила классификацию острых лейкозов (FAB-классификация), основанную на морфологических и цитохимических признаках. Согласно этой классификации острые лейкозы делятся на острый миелобластный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз.

FAB-классификация:

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

M0 — ОМЛ с минимальной дифференцировкой.

M1 — ОМЛ без созревания.

M2 — ОМЛ с созреванием.

M3 — Острый промиелоцитарный лейкоз; промиелобласты имеют множество темных азурофильных цитоплазматических гранул.

M4 — Острый миеломоноцитарный лейкоз, развивающийся из общих клеток-предшественников моноцитов и гранулоцитов.

M5 — Острый моноцитарный лейкоз.

M6 — Острый эритролейкоз (ди Гильемо); доминируют эритробласты при присутствии миелобластов.

M7 — Острый мегакариобластный лейкоз.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

L1 — с малыми размерами бластов (детский тип), имеет самый хороший прогноз;

L2 — с крупными размерами бластов (взрослый тип), имеет плохой прогноз;

L3 — с бластными клетками типа клеток при лимфоме Беркитта, имеет плохой прогноз.

Острый лейкоз характеризуется острым началом (высокая лихорадка, явления тяжелой интоксикации) и быстрой прогрессией заболевания. Заболевание встречается во всех возрастных группах, включая детей и лиц пожилого возраста. Острые лейкозы характеризуются пролиферацией бластов без признаков дифференцирования. Для острого недифференцированного лейкоза характерна инфильтрация всех органов кроветворения и паренхиматозных органов недифференцированными однородного вида мелкими, круглыми, гиперхромными клетками гемопоэза I–II классов (то есть полипотентными клетками-предшественниками и частично детерминированными клетками-предшественниками миело- и лимфопоэза). Острый недифференцированный лейкоз протекает как септическое заболевание. И при миелобластном, и при лимфобластном лейкозах в периферической крови определяется лейкоцитоз (увеличение количества лейкоцитов) с наличием бластов. При остром лейкозе в периферической крови находят так называемый лейкоэмический провал — резкое увеличение бластных клеток и единичные зрелые элементы при отсутствии переходных созревающих

форм. Иногда количество лейкоцитов может быть не увеличено, но бласты обязательно присутствуют. Очень редко в крови отсутствуют и бласты (алейкемический лейкоз). Однако, в пунктате костного мозга изменения находят при любых формах лейкозов. Отмечается диффузное поражение ткани костного мозга, опухолевые клетки вытесняют другие гемопоэтические ростки и жировую ткань. Костный мозг губчатых и трубчатых костей при лимфобластном лейкозе на всем протяжении становится сочным, малиново-красным (вид малинового желе). При миелобластном лейкозе он приобретает зеленоватый (гноевидный) оттенок, поэтому его называют пиоидный костный мозг. При острой лимфобластном лейкозе и острой монобластном лейкозе часто наблюдается увеличение лимфатических узлов, при острой миелобластном лейкозе этот признак обычно отсутствует. Увеличение селезенки относительно небольшое (по сравнению с хроническими формами лейкоза), масса ее достигает 500–600 граммов.

В периферической крови пациентов наблюдается снижение количества других форменных элементов из-за вытеснения этих ростков неопластическими клетками. В результате возникает анемия, которая обычно тяжелая и быстро развивающаяся, проявляется бледностью кожных покровов и симптомами гипоксии. Тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов) приводит к возникновению петехиальных кровоизлияний (геморрагический диатез). В основе развития геморрагического диатеза лежит также повышение проницаемости сосудистой стенки, которое обусловлено малокровием, интоксикацией, нарушением питания стенок сосудов. Нейтропения (снижение количества нейтрофильных лейкоцитов) проявляется в виде частых инфекционных заболеваний и изъязвлений (некроз) на слизистых оболочках. Некрозы чаще всего развиваются в слизистой полости рта, миндалин (некротическая ангина), желудочно-кишечного тракта. Иногда могут возникать инфаркты селезенки. Причиной некрозов могут служить лейкемические инфильтраты, которые суживают просвет сосудов. Резкое снижение иммунитета и общей реактивности организма сопровождается активацией инфекций и развитием воспаления с преобладанием альтеративно-некротических процессов.

У больных с промиелобластным лейкозом может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), т.к. в гранулах опухолевых клеток содержится большое количество тромбопластических веществ, которые в большом количестве попадают в кровоток при гибели клеток.

В печени при всех формах острого лейкоза разрастания бластных клеток могут локализоваться как в области портальных трактов, так и по ходу синусоидных капилляров, что сопровождается деструкцией печеночных балок, дистрофическими изменениями гепатоцитов, вплоть до их очагового некроза.

При поражении кожи очаговые лейкозные пролифераты располагаются в поверхностных и глубоких слоях дермы, преимущественно вокруг сосудов, волосяных фолликулов и потовых желез. Это может сопровождаться некрозом и изъязвлением эпидермиса.

Больные умирают от кровотечения (кровоизлияние в мозг); интоксикации; присоединения инфекций (сепсис).

Хронические лейкозы

Среди хронических лейкозов в зависимости от ряда созревающих клеток гемопоэза выделяют лейкозы миелоцитарного и лимфоцитарного происхождения.

Миелопролиферативные заболевания:

1. Болезнь Вакеза (истинная полицитемия).
2. Хронический миелолейкоз.
3. Идиопатический миелофиброз.
4. Хронический миеломоноцитарный лейкоз.
5. Гиперэозинофильный синдром.
6. Эссенциальная тромбоцитемия.
7. Миелодиспластический синдром.

Хронические лейкозы лимфоцитарного происхождения:

1. Хронический лимфолейкоз.
2. Лимфоматоз кожи (болезнь Сезари).
3. Парапротейнемические лейкозы.

Истинная полицитемия (эритремия, полицитемия красная, болезнь Вакеза) — первичное неопластическое заболевание, при котором в костном мозге усилен эритропоэз. Обычно происходит пролиферация трех ростков кроветворения с повышенным образованием эритроцитов и, в меньшей степени, лейкоцитов и тромбоцитов. На определенном этапе (иногда с самого начала заболевания) к пролиферации гемопоэтических клеток в костном мозге присоединяется миелоидная метаплазия селезенки. В этиологии превалирует генетическая предрасположенность. У 65–97 % больных обнаруживается мутация (замена остатка валина в 617-м положении на остаток фенилаланина) в киназе типа Янус 2. Установлена семейная предрасположенность и повышенная заболеваемость среди евреев США и Западной Европы. У негров и японцев истинная полицитемия встречается исключительно редко, но среди японцев, перенесших атомную бомбардировку, заболеваемость возрастает. Заболевание встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин, обычно в возрасте старше 55 лет.

Увеличение массы циркулирующих эритроцитов и показателя гематокрита приводит к повышению вязкости крови, замедлению тока крови, стазам на уровне микроциркуляторного русла. Этим объясняется высокая частота сосудистых, преимущественно церебральных, жалоб. Характерна эритроцианотическая окраска кожи кистей рук и лица, видимых слизистых

оболочек, особенно мягкого неба, резко контрастирующая с обычной окраской твердого неба (симптом Купермана). Кожные покровы обычно чистые, иногда возникает дерматит лица пустулезного типа. При внутреннем исследовании характерно увеличение селезенки из-за усиления депонирования и секвестрации форменных элементов крови. Степень увеличения селезенки небольшая или умеренная (при развитии портальной гипертензии — выраженная). Может развиваться гепатомегалия (повышенное кровенаполнение печени и миелоидная метаплазия). При развитии артериальной гипертензии обнаруживается гипертрофия миокарда левого желудочка. Могут развиваться осложнения в виде язв желудка и двенадцатиперстной кишки (увеличение содержания базофилов приводит к повышенной продукции гистамина, стимулирующего секрецию соляной кислоты слизистой оболочкой желудка). Характерны тромбозы (тромбозы глубоких вен голени, синдром Бадда–Киари, ишемические инсульты).

При исследовании костного мозга обнаруживают тотальную гиперплазию трех ростков кроветворения с выраженным мегакариоцитозом с замещением жировой ткани вплоть до ее полного отсутствия. Мегакариоциты отличаются крупными размерами, плеоморфны.

Хронический миелолейкоз — злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из клеток-предшественниц миелопоэза, морфологическим субстратом которой являются дифференцирующиеся и зрелые гранулоциты. Характерной цитогенетической особенностью хронического миелолейкоза является наличие филадельфийской хромосомы (обнаруживается у 95 % пациентов), которая является результатом реципрокной транслокации генетического материала между 9-й и 22-й хромосомами. В результате транслокации образуется химерный ген *bcr-abl*. Этот ген при экспрессии продуцирует белок с молекулярной массой 210 000, обладающий очень высокой тирозинкиназной активностью. В редких случаях при хроническом миелолейкозе отсутствует филадельфийская хромосома. Иногда она встречается в лейкоэмических клетках при остром лимфобластном лейкозе.

Симптоматика неспецифична: потеря массы тела, бледность кожных покровов и видимых слизистых, могут появляться неспецифические образования на коже (пустулы, папулы, петехии). Из-за лейкозной инфильтрации внутренних органов развиваются миокардиодистрофия, инфекционно-воспалительные процессы дыхательных путей, поражение органов мочевого выделения, гепатоспленомегалия. Из-за повышенной вязкости крови часты приапизм, нарушение зрения, головные боли, инфаркты.

При исследовании костного мозга в стабильной фазе отмечают увеличение количества клеток гранулоцитарного ряда на разных стадиях созревания, встречается небольшое количество бластных клеток, значительно гиперплазирован мегакариоцитарный росток, количество клеток красного ряда не изменено. При импрегнации препарата солями серебра выявляется

слабовыраженный ретикулиновый фиброз. На стадии акселерации увеличивается количество клеток гранулоцитарного ряда, возрастает содержание бластов и промиелоцитов, характерно значительное уменьшение эритропоэза и, нередко, мегакариоцитарного ростка; происходит усиление фиброза на фоне длительного течения заболевания и цитостатической терапии.

Идиопатический миелофиброз характеризуется спленомегалией, экстрамедуллярными очагами кроветворения, лейко-эритробластной картиной крови, замещением гемопоэтической ткани в костном мозге на соединительную. Идиопатический миелофиброз является опухолевым клональным заболеванием, злокачественная трансформация происходит на уровне стволовой кроветворной клетки, а развитие миелофиброза вторично. У 30 % больных до развития миелофиброза длительное время наблюдались истинная полицитемия и эссенциальная тромбоцитемия. Заболевание развивается, как правило, постепенно. Одинаково часто встречается у лиц обоего пола, редко встречается у лиц младше 50 лет. Частыми проявлениями является сплено- и гепатомегалия. В развернутой фазе заболевания наблюдается поражение других органов и систем: миокардиодистрофия с явлениями сердечной недостаточности, снижение секреторной функции желудочно-кишечного тракта. Больные предрасположены к инфекционно-воспалительным заболеваниям (особенно верхних дыхательных путей и легких).

Картина периферической крови: нормохромная нормоцитарная анемия, на ранних стадиях лейкоцитоз и тромбоцитоз с фрагментами мегакариоцитов в периферической крови, на поздних стадиях — лейкопения и тромбоцитопения.

В начале заболевания *костный мозг* гиперплазирован (гиперплазия трех ростков, особенно мегакариоцитарного), на поздних стадиях — гемопоэтические клетки занимают менее 30 % всего пространства костного мозга; выражен миелофиброз, остеомиелосклероз.

Селезенка увеличена, бугристая, плотная, в ней могут развиваться инфаркты; при микроскопическом исследовании — трехростковый характер миелоидной метаплазии, значительное увеличение гранулоцитов и мегакариоцитов, уменьшение содержания лимфоцитов.

Эссенциальная тромбоцитемия — заболевание, характеризующееся значительным увеличением числа циркулирующих в крови тромбоцитов из-за усиления их продукции в костном мозге и отсутствия системных причин стимуляции тромбопоэза. Заболевание обусловлено мутацией полипотентной стволовой клетки крови, из-за чего появляется патологический клон, развивающийся в направлении гиперпродукции тромбоцитов.

Картина периферической крови: резкое повышение количества тромбоцитов, изменение их формы, увеличение размеров, пятнистая окраска, уменьшение количества гранул.

При исследовании *костного мозга* выявляется гипермегакариоцитоз с увеличением количества молодых мегакариоцитов, появляются много-

ядерные мегакариоциты крупных размеров и причудливых форм. Характерно умеренное повышение количества ретикулиновых волокон (из-за действия тромбоцитарного фактора роста тромбоцитов).

Миелодиспластический синдром — гетерогенная группа заболеваний крови, вызванных повреждением мультипотентной стволовой клетки с прогрессирующим необратимым течением и большим риском трансформации в лейкоз. Процесс характеризуется одно

Патоморфоз лейкозов: в последнее время под влиянием современных комплексных методов лечения морфологическая картина лейкозов подверглась существенным изменениям, что обуславливает значительные трудности в патологоанатомической диагностике. Характерно уменьшение объема лейкозных разрастаний. В кроветворных органах уничтожение специфических пролифератов сопровождается развитием очаговых или диффузных гипо- и апластических изменений. При развитии почти тотальной анаплазии косного мозга макроскопические изменения могут быть весьма сходны с наблюдаемыми при апластической анемии. Косный мозг в плоских костях при этом сухой, светло-желтый, в трубчатых костях состоит из жировой ткани, в нем видны участки кровоизлияний.

Органы могут быть почти или совсем не увеличены и иметь нормальную массу. Капсула селезенки выглядит морщинистой, пульпа бледно-розового цвета, соскоба не дает, отчетливо виден трабекулярный аппарат. Лимфатические узлы мелкие, бледно-розового цвета.

Как правило, резко выражены геморрагии, часто наблюдаются некротические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (цитостатики снижают физиологическую регенерацию), воспалительные изменения в легких. Непосредственной причиной смерти больных в подобных случаях обычно являются тяжелые инфекционные осложнения (пневмонии, сепсис) или кровоизлияния в жизненно важные органы.

Характерно уменьшение объема лейкозных разрастаний, особенно в костном мозге, селезенке, печени, лимфатических узлах. При микроскопическом исследовании в этих органах видны различной величины поля опустошения, представленные отечной стромой с множественными кровоизлияниями. В костном мозге увеличено количество жировых клеток, что особенно характерно для наблюдений, в которых лечение проводилось длительное время и имелись ремиссии. Скопления лейкозных клеток располагаются в виде очагов, наблюдается лизис, пикноз клеток, кариорексис.

В меньшей степени лечебные мероприятия воздействуют на лейкозные пролифераты в головном мозге, почках, желудочно-кишечном тракте. Сохранение в них специфических разрастаний может обуславливать своеобразие клинических проявлений (нейролейкоз).

Вследствие массивного подавления лейкозного процесса в органах могут преобладать апластические изменения. В подобных наблюдениях важ-

ное значение для установления патологоанатомического диагноза имеют данные клиники, тщательное микроскопическое исследование внутренних органов и тканей, как правило, выявляющее группы лейкозных клеток, особенно за пределами кроветворных органов. Следует придавать также значение изменениям, которые косвенно свидетельствуют об имевшихся ранее лейкозных разрастаниях — рассасывание костной ткани, очаги фиброза в костном мозге, селезенке, печени, скопления распадающихся клеток, дистрофические изменения в органах (особенно в печени).

Лимфомы

Злокачественные и «доброкачественные» лимфомы.

Поскольку опухолевые лимфоциты, начиная с момента их возникновения, быстро разносятся кровотоком по организму, то все лимфомы относятся к злокачественным новообразованиям. Опухолевая пролиферация лимфоцитов, поражающая какую-то одну область организма без тенденции к диссеминированию (для которой действительно можно применить термин «доброкачественная») наблюдается очень редко. Однако по клиническому течению многие злокачественные лимфомы протекают «доброкачественно» (т. е. с низкой скоростью роста и длительным периодом выживания).

Злокачественные лимфомы (термин впервые был предложен в 1871 г. Т. Бильротом) наиболее часто поражают лимфатические узлы и менее часто лимфоидную ткань в других органах (миндалины глотки, солитарные фолликулы и пейеровы бляшки тонкой кишки, селезенку).

Принципы классификации лимфом:

1. Все злокачественные лимфомы условно делятся на неходжкинские лимфомы и лимфому Ходжкина (лимфогранулематоз).

Лимфома Ходжкина выделена отдельно в связи с тем, что источник происхождения ее точно не установлен, для нее характерна своеобразная гистологическая структура с крайне скудным содержанием собственно неопластических элементов, чувствительность к особым схемам терапии.

2. Гистологическая классификация опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей (ВОЗ, 1976):

А. Лимфосаркома.

1. Лимфосаркома нодулярная.

2. Лимфосаркома диффузная:

- а) лимфоцитарная;
- б) лимфоплазмочитарная;
- в) пролимфоцитарная;
- г) лимфобластная;
- д) иммунобластная;
- е) опухоль Беркитта.

Б. Грибовидный микоз.

В. Плазмоцитома.

Г. Ретикулосаркома.

Д. Неклассифицированные злокачественные лимфомы.

Е. Болезнь Ходжкина:

1. С преобладанием лимфоцитов.
2. С нодулярным склерозом.
3. Смешанно-клеточный вариант.
4. С истощением лимфоидной ткани.

Ж. Прочие:

1. Эозинофильная гранулема.
2. Мастоцитома.

Различия между лимфомами и лейкозами

Опухолевые лимфоциты циркулируют в крови и зачастую они широко распространяются по лимфоидной ткани организма. Если доминирует поражение костного мозга и увеличение количества лимфоцитов в крови, то этот процесс называют лейкозами. Если преобладает поражение лимфоидной ткани, то этот процесс называется лимфомой. Разделение это условное, при лимфомах тоже может значительно повышаться количество лейкоцитов в крови.

Опухолевую пролиферацию лимфоидных клеток необходимо отличать от нормальной пролиферации, которая возникает во время иммунного ответа (реактивная гиперплазия). Иногда сложно дифференцировать эти два состояния. Наиболее важными критериями являются нарушение структуры лимфоузла и наличие моноклональности опухолевых клеток.

Нарушение структуры лимфатических узлов, особенно если оно сочетается с потерей нормальных взаимоотношений клеток различных типов, является признаком опухолевой природы данных изменений.

Пролиферация при иммунном ответе является поликлональной, т.е. наблюдается размножение многих клонов лимфоцитов. Большинство лимфоцитов при лимфомах происходят из одного клона (т.е. они моноклональны). Моноклональная природа пролиферирующих лимфоцитов является наилучшим подтверждением их опухолевой природы и может быть доказана иммуногистохимически наличием моноклональных легких или тяжелых цепей иммуноглобулинов на клеточной поверхности или в цитоплазме В-клеток.

Лимфосаркома. Ранним клиническим проявлением лимфосаркомы является увеличение одного лимфатического узла или группы их в одной, реже двух областях. Лимфатические узлы безболезненны, различной плотности, подвижны. Первичным может быть и экстранодальный опухолевый рост, что встречается значительно реже. Среди лимфосарком особого внимания заслуживает лимфома Беркитта — африканская детская лимфома, связанная с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр. Чаще болеют маль-

чки в возрасте 4–8 лет. Наиболее часто опухоль локализуется в верхней или нижней челюсти, реже в яичниках, почках, надпочечниках, лимфатических узлах. Довольно часто наблюдается генерализация опухоли с поражением многих органов. Микроскопически опухоль представлена диффузными разрастаниями средней величины довольно мономорфных клеток с округлыми или имеющими небольшое вдавление ядрами. Много фигур митозов. Среди однообразных клеточных элементов разбросаны макрофаги.

Лимфома Ходжкина (лимфогрануломатоз) — это злокачественная лимфома, которая характеризуется наличием клеток Рида-Березовского-Штернберга в пораженной ткани, характеризуется хроническим, рецидивирующим (реже острым) течением с преимущественным развитием опухолевой ткани в лимфатических узлах. Это заболевание составляет 15 % от всех лимфом. Лимфома Ходжкина имеет два возрастных всплеска: один — в юношеском возрасте, второй — в пожилом.

Этиология. Причина развития болезни Ходжкина неизвестна. Первоначально существовали противоположные мнения о том, что болезнь является или специфической инфекцией (некоторые относили ее к одной из форм туберкулеза) или формой рака, что дало основание считать лимфому Ходжкина неопластическим процессом. Поскольку опухолевые клетки часто расположены на большом расстоянии друг от друга и разделены реактивными лимфоидными клетками, это дало основание полагать, что гистологические проявления представляют собой определенные формы ответа организма на неопластические клетки Рида-Березовского-Штернберга. Последующее определение ДНК вируса Эпштейна-Барра в ядрах клеток Рида-Березовского-Штернберга привело к возникновению гипотезы о том, что вирус Эпштейна-Барра может играть причинную роль. Иммунологический ответ при лимфоме Ходжкина нарушен по типу хронической медленно прогрессирующей реакции «трансплантат против хозяина». Клеточный иммунитет (Т-клетки) угнетен при лимфоме Ходжкина, но нет четких доказательств того, является ли это причиной или следствием заболевания.

Клеточный источник клеток Рида-Штернберга (или из лимфоцитов, или из гистиоцитов или др.) долгое время дискутировался. Полученные в последующем иммунологические и молекулярные данные убедительно показали, что первоначальная опухолевая трансформация наблюдается в ранних лимфоидных клетках-предшественниках, которые способны в последующем дифференцироваться по Т- или В-клеточному пути. Различные варианты болезни Ходжкина можно различать на основе дивергентной дифференцировки с приобретением признаков В- или Т-клеток. Некоторые авторы вариант болезни Ходжкина с преобладанием лимфоцитов считают опухолью из В-клеток (некоторые ученые даже относят этот тип к отдельному типу неходжкинских лимфом из клеток фолликулярного центра). Наоборот, в некоторых случаях нодулярного склероза при болезни Ходжкина опухолевые клетки в основном имеют признаки Т-клеток.

Клинически заболевание на ранних стадиях не имеет специфических признаков. У больных наблюдается слабость, быстрая утомляемость. В дальнейшем на фоне субфебрилитета отмечаются подъемы температуры до высоких цифр (до 40 °С), беспокоит сильный кожный зуд, ночные поты. Развивается малокровие, в крови отмечается эозинофилия, ускорено СОЭ.

Различают два варианта болезни Ходжкина:

1) изолированный, или локальный с поражением одной группы лимфатических узлов;

2) генерализованный, при котором разрастание опухолевой ткани обнаруживают не только в лимфатических узлах, но и в селезенке, печени, легких, желудке, коже.

При изолированной форме чаще всего поражаются лимфатические узлы шеи (в области заднего треугольника), средостения, забрюшинной клетчатки, реже паховые. На первом этапе лимфоузлы увеличены в объеме, мягкие, сочные, розоватого цвета, со стертым рисунком, имеют четкие контуры. В дальнейшем лимфатические узлы становятся плотными, сухими, пестрыми, с участками казеозного некроза и кровоизлияний. Они спаяны в большие пакеты. При генерализованном процессе, как правило, поражается селезенка. Пульпа ее на разрезе красная, с множеством бело-желтого цвета очагов некроза и склероза, что придает ткани селезенки пестрый «порфиновый» вид. Ее называют «порфировая селезенка».

Постановка диагноза лимфомы Ходжкина основывается на нахождении классических опухолевых многоядерных клеток Рида–Березовского–Штернберга и больших, активно делящихся моноклеарных клеток (названных клетками Ходжкина).

Гистологическая картина при лимфоме Ходжкина является довольно сложной и специфической. Сложность строения заключается в том, что, помимо опухолевых клеток, ее образуют и неопухолевые клетки: лимфоциты, плазмциты, гистиоциты, эозинофилы, нейтрофилы и фибробласты, появление которых, как полагается, является реакцией на опухолевый процесс. Пролиферирующие полиморфные клеточные элементы формируют узелковые образования, подвергающиеся склерозу и казеозному некрозу. Склероз может быть диффузным и нодулярным (узелковым).

Соотношение клеток Рида–Березовского–Штернберга (и вариантов моноклеарных клеток Ходжкина), лимфоцитов, гистиоцитов и характера фиброза лежит в основе классификации лимфомы Ходжкина на 4 подкласса, которые имеют прогностические и терапевтические различия.

1. Вариант с преобладанием лимфоцитов. Этот подтип, который характеризуется наличием большого количества лимфоцитов и небольшого количества классических клеток Рида–Березовского–Штернберга, имеет наилучший прогноз. Наиболее часто болеют подростки мужского пола. Различают нодулярную и диффузную формы, при которых может быть

выражена реактивная пролиферация гистиоцитов (ранее эта форма называлась лимфо-гистиоцитарным вариантом болезни Ходжкина). Она характеризуется наличием варианта больших полиплоидных клеток Рида–Березовского–Штернберга с дольчатым ядром («porcorn» cells). Они типичны для I стадии заболевания и медленного его прогресса.

2. Нодулярный склероз. Нодулярный склероз гистологически характеризуется наличием широких пучков коллагеновых волокон, сворачивающихся в узелки, и наличием варианта клеток Рида–Березовского–Штернберга, имеющих многодольчатые ядра и обильную бледную цитоплазму (лакунарные клетки Рида–Штернберга). Наиболее характерная локализация — медиастенальные лимфатические узлы. Наиболее часто болеют молодые женщины. Этот подтип имеет хороший прогноз и обычно обнаруживается на ранних стадиях заболевания.

3. Смешанноклеточный вариант. Этот подтип имеет промежуточные гистологические характеристики с наличием многочисленных лимфоцитов, плазмочитов, эозинофилов и клеток Рида–Березовского–Штернберга. Прогноз также промежуточный между вариантами с преобладанием лимфоцитов и лимфоидного истощения. Чувствительность к терапии обычно хорошая. Как правило, встречается у больных старше 50 лет.

4. Вариант с лимфоидным истощением. Эта форма имеет плохой прогноз и обычно развивается на III или IV стадии у пожилых пациентов. Ткань лимфатического узла замещается деструктирующей его опухолевой тканью, представленной полиморфными мононуклеарами и классическими клетками Рида–Березовского–Штернберга, различной степени выраженности диффузным фиброзом и очень малым количеством лимфоцитов. Обычно этот вариант лимфомы Ходжкина слабо чувствителен к терапии.

Причины смерти. Больные умирают от интоксикации, малокровия, присоединения вторичных инфекций.

Диагностика лимфомы Ходжкина. Несмотря на интенсивные исследования и накопление многочисленных иммунологических данных, диагностика лимфомы Ходжкина по-прежнему базируется на гистологическом исследовании — нахождении классических клеток Рида–Березовского–Штернберга в пораженной ткани является необходимым условием постановки диагноза. Клетки Рида–Березовского–Штернберга имеют характерные фенотипические маркеры, определяемые с помощью моноклональных антител — Leu M1 (CD15), Ki-1 (CD30), B1A 36. Несмотря на то, что клетки Рида–Березовского–Штернберга являются характерными для лимфомы Ходжкина, морфологически сходные клетки могут также обнаруживаться при неходжкинских лимфомах и реактивной гиперплазии (особенно при инфицированности вирусом Эпштейна–Барра).

ЛИТЕРАТУРА

1. Глузмана, Д. Ф. Диагностика лейкозов: атлас и практическое руководство / Д. Ф. Глузмана. — Киев: Морион, 2000. — 224 с.
2. Ермолов, С. Ю. Основы клинической гематологии: справочное пособие / С. Ю. Ермолов, Д. Ф. Глузмана. — СПб.: Диалект, 2003. — 304 с.
3. Криволапов, Ю. А. Морфологическая диагностика лимфом / Ю. А. Криволапов, Е. Е. Леенман. — СПб.: Коста, 2006. — 208 с.
4. Handbook of hematologic pathology / R. Harlod [et. al]. — New York: Marcel dakker, Inc., 2000. — 774 p.

Учебное издание

Жандаров Михаил Юрьевич
Мартемьянова Людмила Александровна

БОЛЕЗНИ
СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Учебно-методическое пособие
для студентов лечебного и медико-диагностического факультетов
медицинских вузов, врачей-стажеров патологоанатомов

Редактор Т. М. Кожемякина
Компьютерная верстка А. М. Терехова

Подписано в печать 27.05.2014.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 2,03. Тираж 50 экз. Заказ № 153.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.