

*Патофизиология крови
(лейкоцитозы и лейкопении,
лейкозы,
лейкемоидные реакции,
геморрагические диатезы)*



1. Лейкоцитозы и лейкопении

*** Определение понятий «лейкоцитозы» и «лейкопении»**

Лейкоцитозами и лейкопениями называется увеличение (уменьшение) количества лейкоцитов в единице объёма крови относительно границ физиологической нормы.

Лейкоцитозы и лейкопении не являются самостоятельными нозологическими формами, однако, они представляют собой компонент ряда заболеваний, как системы крови, так и других болезней, и потому их особенности могут служить важным диагностическим тестом.

Нормальная формула крови

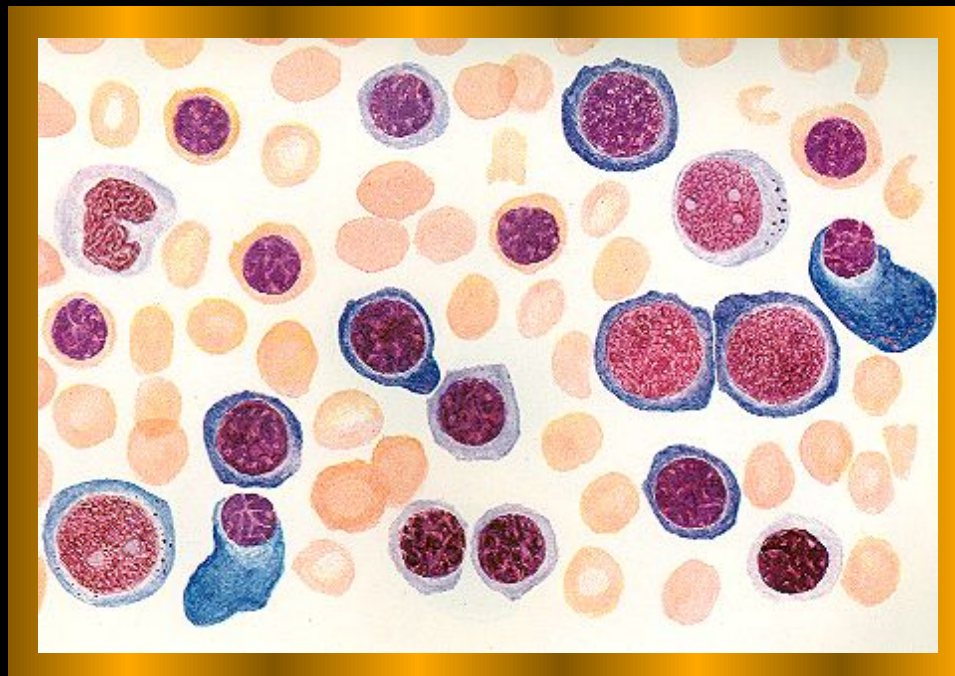
Под формулой крови понимают количественные характеристики содержания в одном литре крови гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов (для последних – их общее количество и процентное содержание отдельных видов) и тромбоцитов.

Говорить о «нормальной» формуле крови достаточно сложно, поскольку она в широких границах варьирует в зависимости от пола, возраста и физиологического функционального состояния индивидуума. Кроме того, на «норме» сказываются и экологические факторы, как, например, изменение радиационного фона Земли, а также воздействие на организм различных химических отходов, циркулирующих в воздухе, воде и почве. В таблице приводятся данные, характерные для мужчин в возрасте 20 – 40 лет. (по «Норма в медицинской практике», М.2002)

Гемоглобин	130 – 160 г/л
Эритроциты	$4,0 \cdot 10^{12}/л - 5,1 \cdot 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0,86 – 1,05
Лейкоциты	$4,0 \cdot 10^9/л - 8,8 \cdot 10^9/л$
Базофилы	0.25 – 1.0 %
Эозинофилы	0,0 – 5,0 %
Палочкоядерные нейтрофилы	1,0 – 6,0 %
Сегментоядерные нейтрофилы	45,0 – 70,0 %
Моноциты	2,0 – 9,0 %
Лимфоциты	18,0 – 40,0 %
Тромбоциты	$180 \cdot 10^9/л - 320 \cdot 10^9/л$
Ретикулоциты	0.2 – 1.2 %

Агранулоцитоз

Агранулоцитоз – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся резким снижением в крови количества гранулоцитов (менее 750 в одном кубическом миллиметре) и уменьшением общего количества лейкоцитов (менее 1000 в одном кубическом миллиметре). Различают две формы агранулоцитоза: миелотоксический (при угнетении костного мозга некоторыми препаратами, в основном, - цитостатиками), аутоиммунный (при ревматизме, системной красной волчанке и др.) и так называемый «гаптеный», представляющий собой вариант аутоиммунного, но возникающий при массивном приёме некоторых лекарств (аспирина, амидопирина, бутадiona, барбитуратов и др.). Эти лекарства обладают свойствами гаптенов, соединяются с лейкоцитарными белками, превращаясь, таким образом, в полноценный антиген, на который развивается аутоиммунная реакция. Клинически агранулоцитоз проявляется, прежде всего, различными формами нарушений иммунного статуса. Миелотоксический агранулоцитоз может пройти при отмене цитостатиков, а при аутоиммунных формах прогноз является крайне неблагоприятным.



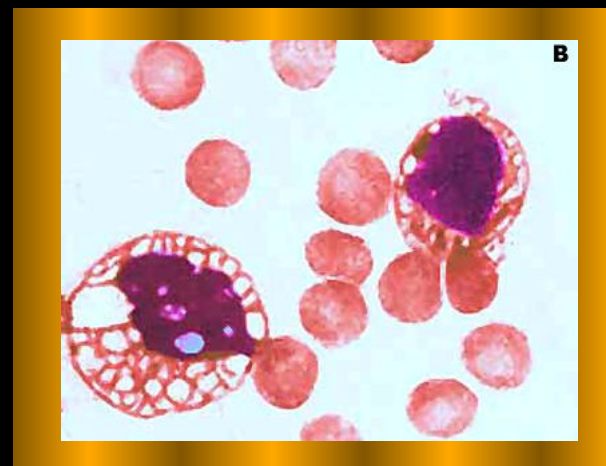
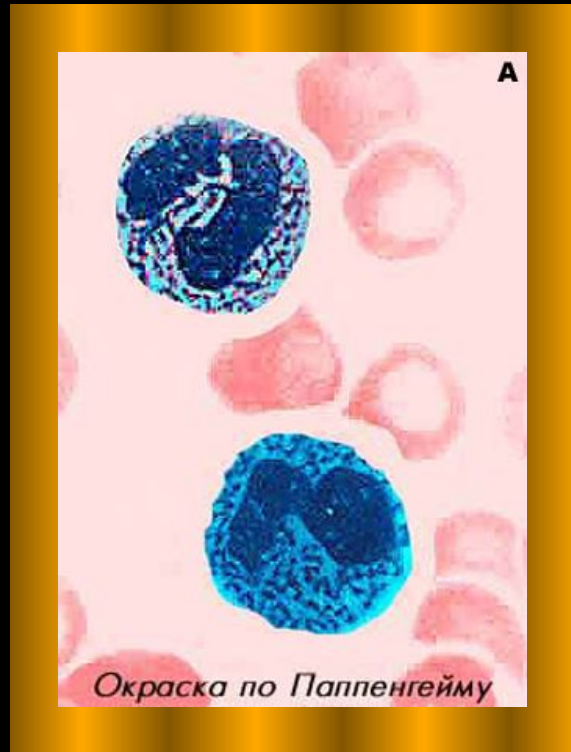
**Пунктат костного мозга при агранулоцитозе. Полное отсутствие гранулоцитов.
(по М.Г.Абрамову)**

Дегенеративные изменения в лейкоцитах
(по И.А.Кассирскому)

А. Токсогенная зернистость нейтрофилов

Б. Тельца Князькова-Деле (1) и зерна Амато (2)

В. Вакуолизация нейтрофилов («простреленные» нейтрофилы)



2. Лейкозы

Хотя современная терапия лейкозов позволяет в ряде случаев добиться стойких длительных ремиссий, лейкозы продолжают оставаться практически абсолютно смертельным заболеванием

Определение ПОНЯТИЯ «лейкоз»

Лейкозы – это группа опухолей, развивающихся в результате злокачественной трансформации гемопоэтических клеток, прежде всего, - в костном мозге и лимфоидной ткани, где они угнетают нормальный гемопоэз и иммунитет. Далее, лейкозные клетки поступают в кровь и инфильтрируют другие органы и ткани.

Значимость лейкозов

Заболеваемость лейкозами нарастает, что связано, в частности, с увеличением концентрации в воздухе, воде и земле вредных для организма химических продуктов и с изменением радиационного фона Земли.

Поскольку сейчас частота всех видов лейкозов составляет **13** случаев на **100 000** населения в год, а на Земле проживает около шести миллиардов человек, можно сказать, что ежегодно в мире насчитывается около **780 000** больных лейкозами.

Лейкозами болеет значительное количество детей и взрослых людей относительно молодого возраста, что отрицательно сказывается на демографических показателях.

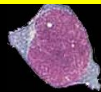
ЛЕЙКОЗЫ

ОСТРЫЕ

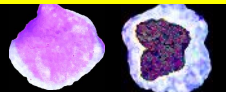
недифференцированно-клеточный лейкоз



лимфаденоз



миело-моноцитарный лейкоз



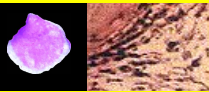
миелоз



эритромиелоз



миелосклероз



ХРОНИЧЕСКИЕ

лимфаденоз



миелоз



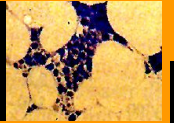
полицетемия









тромбоцитемия



остеомиелосклероз

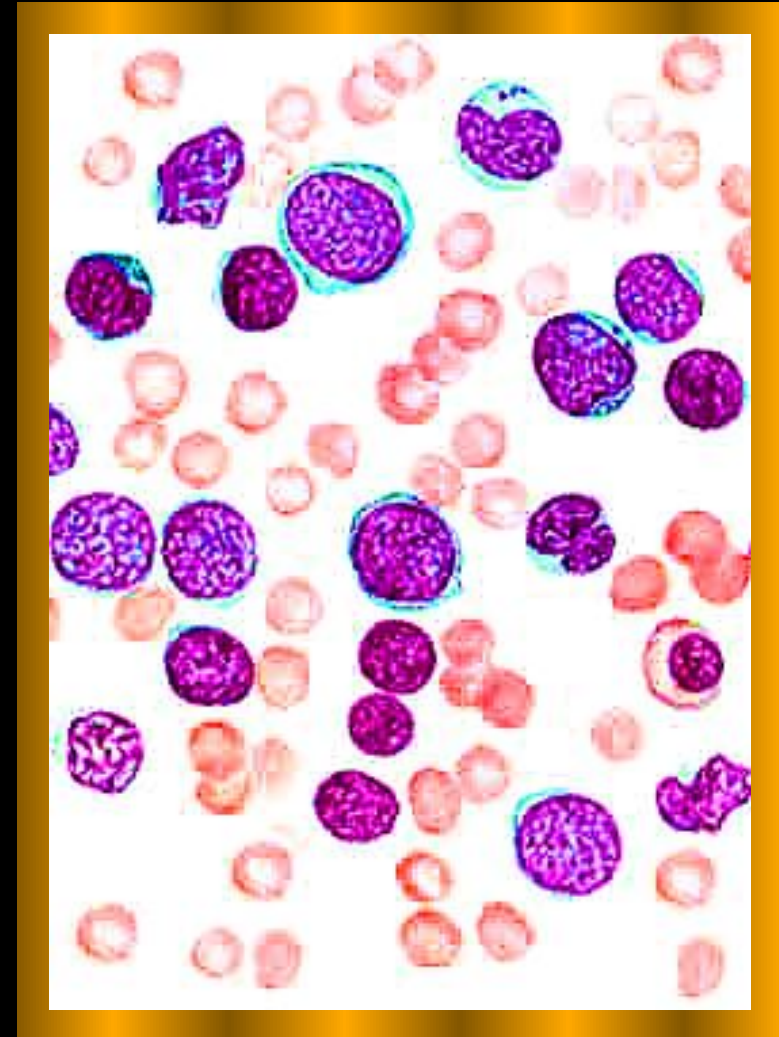


 - недифференцированная полипотентная клетка;  - лимфобласт;  - миелобласт;  - монобласт;  - промиелоцит;  - эритробласт;  - клетка Клейн-Гумпрехта-Боткина;  - склерозированный костный мозг;  - замещение костного мозга жировой тканью.

Острый недифференцированноклеточный лейкоз (по И.А.Кассирскому)

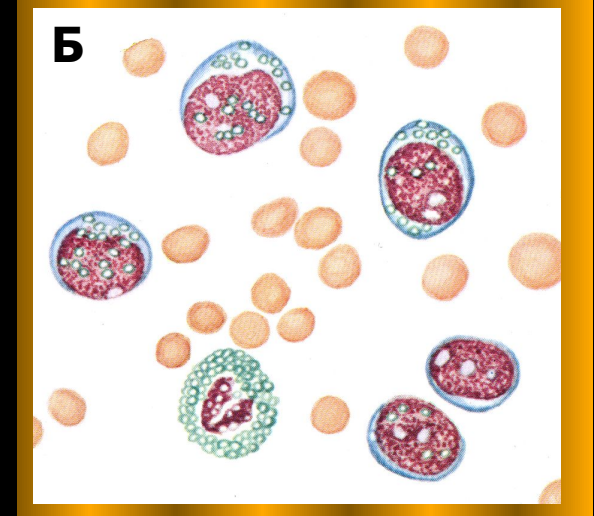
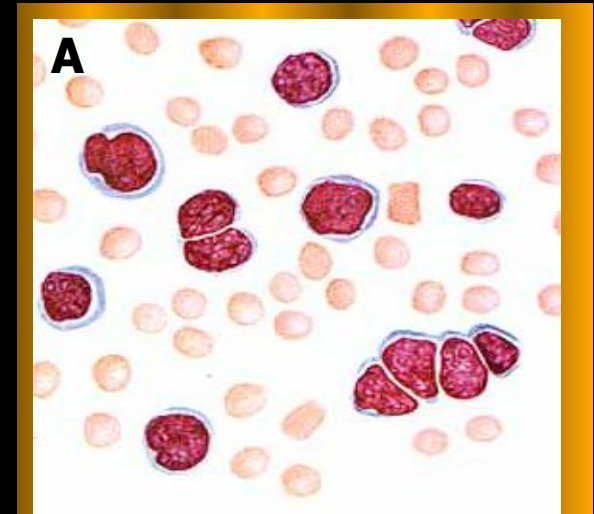
Основным патологическим элементом крови при этой форме лейкоза является **полипотентная клетка** одного из первых четырёх классов современной схемы кроветворения. Эти клетки можно отличить друг от друга лишь с помощью сложных цитохимических реакций, а морфологически они выглядят практически одинаково: средней величины с нежно голубой протоплазмой, крупным, округлым ядром бледно фиолетового цвета, содержащим два-три ядрышка. Для этого лейкоза обычно характерна лейкемическая форма; наличествует *hiatus leucemicus*, как правило, с полным отсутствием промежуточных форм.

Эта форма лейкоза составляет около **50%** от всех случаев заболевания лейкозами.



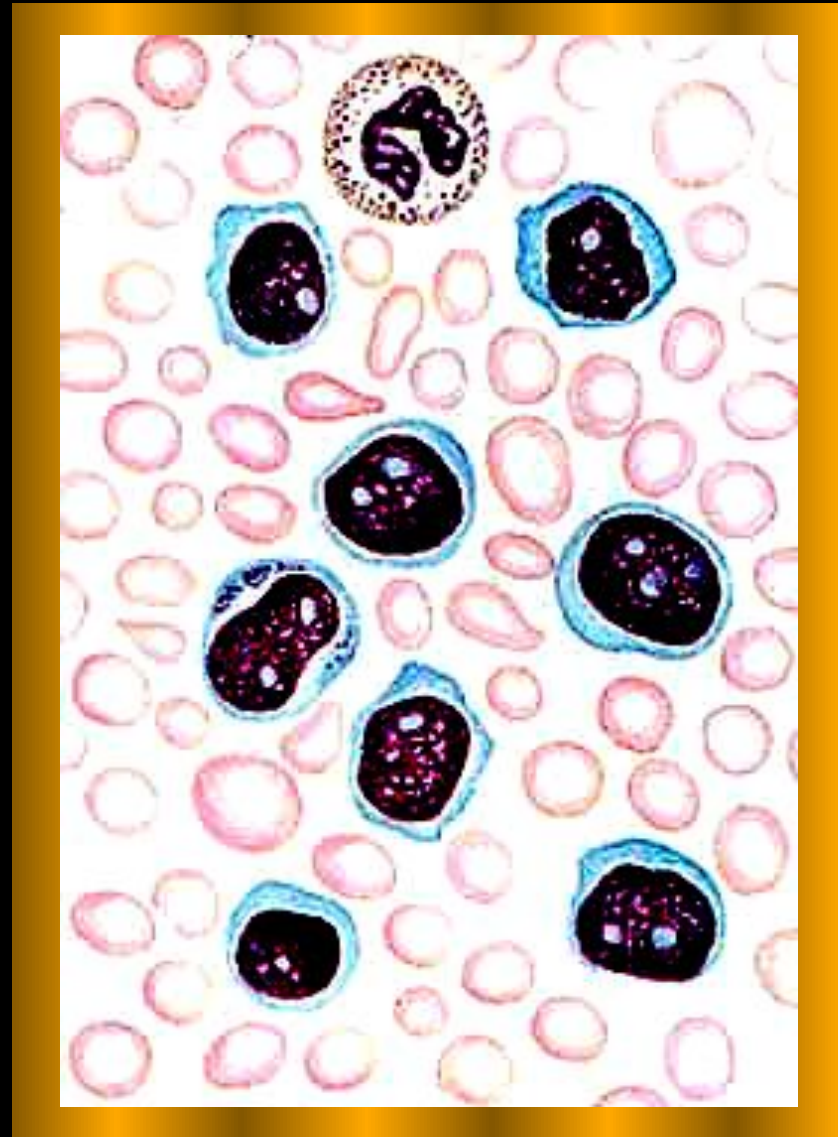
Пероксидазная реакция для диагност ики формы острого лейкоза (по И.А.Кассирскому)

По картине крови иногда невозможно отличить острый недифференцированно-клеточный лейкоз (А) от острого миелолейкоза, так как при обычной окраске мазка патологические клетки выглядят идентичными. В этом случае ставится гистохимическая реакция на наличие пероксидазы, содержащейся в гранулах миелобластов (Б) и отсутствующей в полностью недифференцированных клетках. Таким образом, удастся поставить дифференциальный диагноз между этими двумя формами лейкозов.



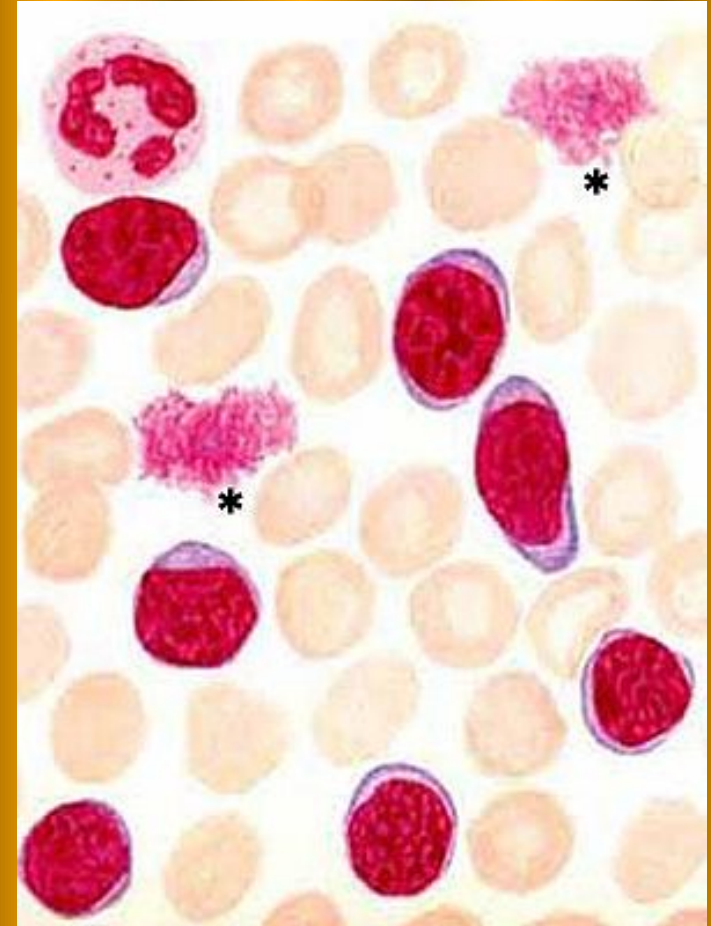
Острый лимфолейкоз (острый лимфаденоз) По И.А.Кассирскому и Г.А.Алексееву).

Основной патологической клеткой в данном случае является **лимфобласт**, весьма сходный с клетками начальных классов схемы кроветворения. Характерными особенностями лимфобласта, по величине соответствующего зрелому лимфоциту, является тёмное ядро, окружённое узким кольцом голубой протоплазмы, в которой нередко встречаются глыбки гликогена. Дифференциально-диагностическим подтверждением того, что в данном случае имеет место именно острый лимфаденоз, является наличие в мазке так называемых **клеток Клейн-Гумпрехта-Боткина**, которые представляют собой разрушенные при фиксации мазка лимфобласты (разрушение происходит потому, что лимфобласты менее устойчивы, чем зрелые клетки, к различным внешним воздействиям).



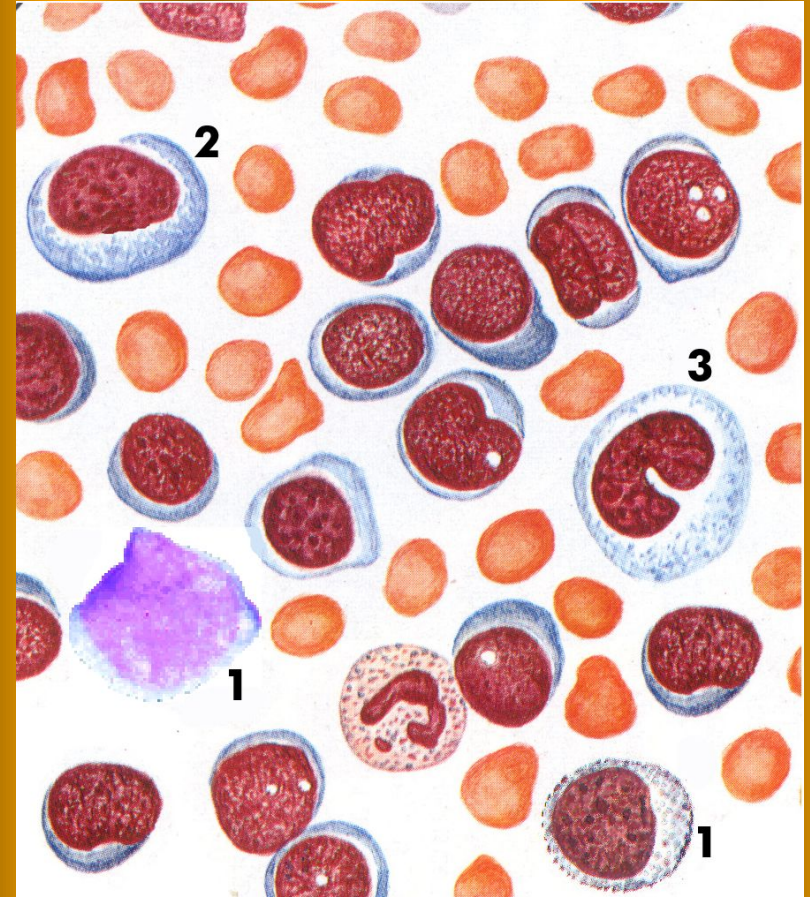
Хронический лимфолейкоз (хронический лимфаденоз). По И.А.Кассирскому

Хронический лимфолейкоз (хронический лимфаденоз) составляет до **25%** всех форм лейкозов. Этот лейкоз, как правило, поражает людей зрелого и пожилого возраста. Главной патологической клеткой является **лимфобласт**, присутствуют пролимфоциты (однако отличить их от лимфоцитов довольно трудно – лишь по большей величине). В значительном количестве встречаются **клетки Клейн-Гумп-рехта-Боткина** (обозначены звёздочками).



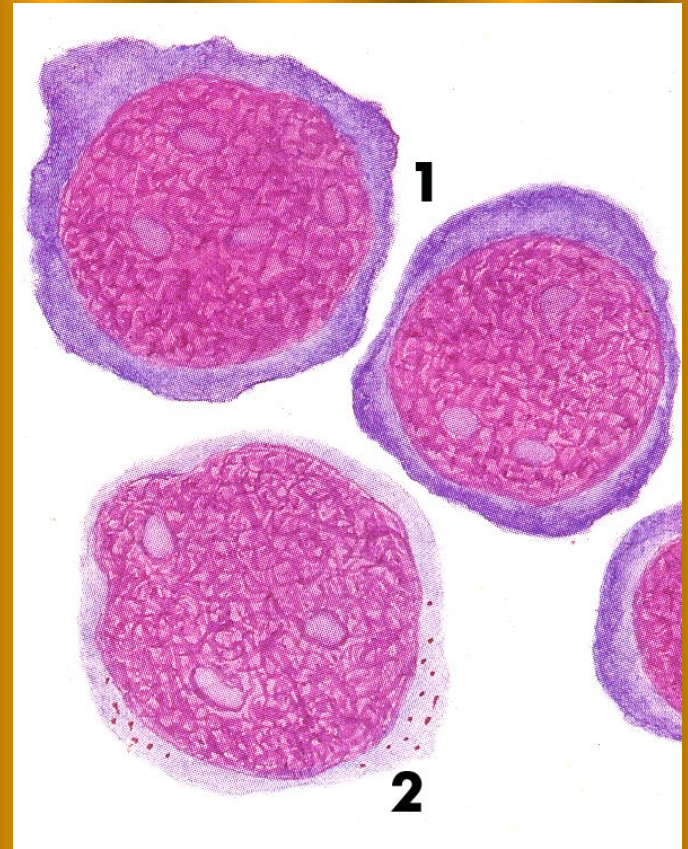
Острый миеломоноцитарный лейкоз (по И.А.Кассирскому)

Миело-моноцитарный (моноцитарный) лейкоз характеризуется наличием в крови **миелобластов** (1) и **монобластов** (2). Миелобласты представляют собой клетки средней величины, содержащие не сегментированное тёмное ядро и (иногда чётко видимую) розовую или бледно фиолетовую зернистость. В сомнительных случаях, когда трудно отличить миелобласты от лимфобластов, или недифференцированных клеток (при отсутствии в миелоблатах видимой зернистости) ставится цитохимическая реакция на оксидазу. Монобласты – это крупные клетки с бледно голубой протоплазмой и тёмно фиолетовым округлым или овальным ядром (в отличие от моноцитов (3), ядра которых, как правило, имеют бобовидную форму).



Эритромиелоз (синдром ди Гульельмо). По М.Г.Абрамову

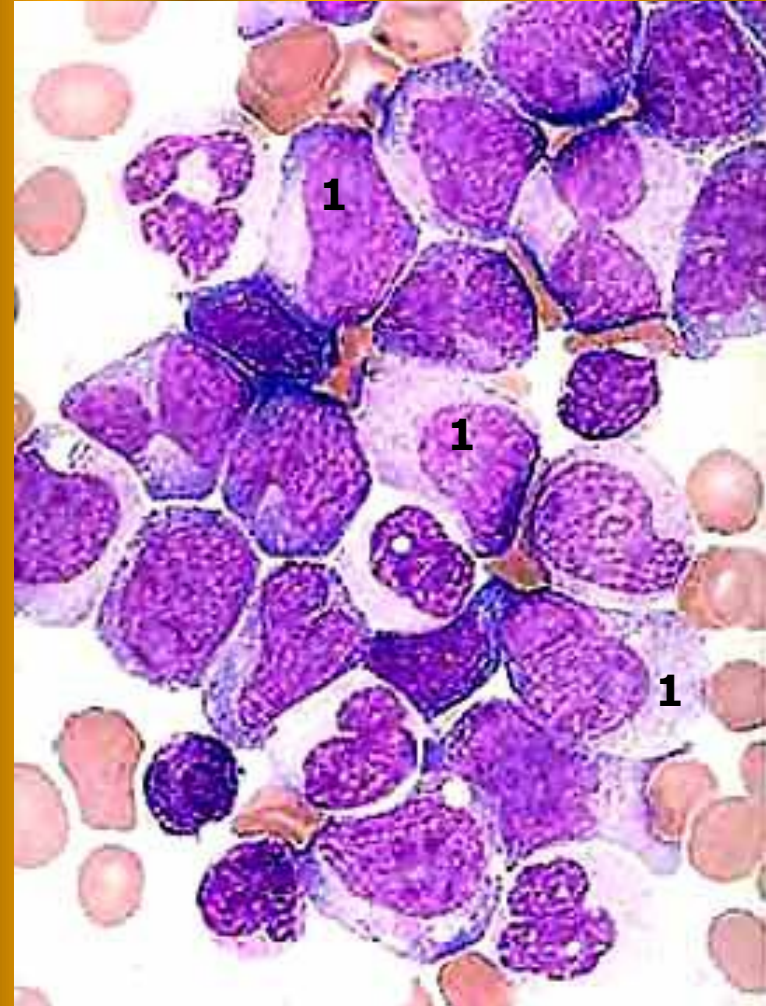
Эритромиелоз (синдром Ди Гульельмо). При этой форме лейкоза отмечается пролиферация эритроидного и миелоидного ростков крови. Основными патологическими клетками крови являются эритробласты (1): ядросодержащие, бедные гемоглобином эритроциты и миелобласты (2). Отмечаются также мегалобласты. (Пунктат костного мозга)



Острый миелолейкоз (острый миелоз)

По: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz

Эта форма лейкоза характеризуется наличием в крови **миело-бластов** (1), *hiatus leu-cemicus* и не резко выраженной анемией.



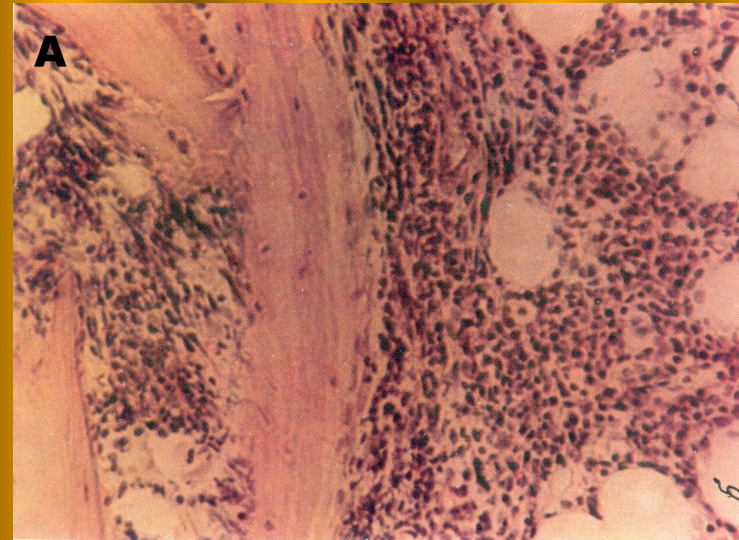
Острый миелосклероз (по: W.Dörr)

Острый миелосклероз характеризуется крайне тяжёлым и быстрым течением. Характерным является наличие в крови **миелобластов**, выраженная лейкопения. Из-за склероза костного мозга его пункционные биопсии являются трудно выполняемыми (так называемые «сухие пункции», почти не содержащие костномозговой ткани).

Стернальная пункция:

А. Нормальный костный мозг.

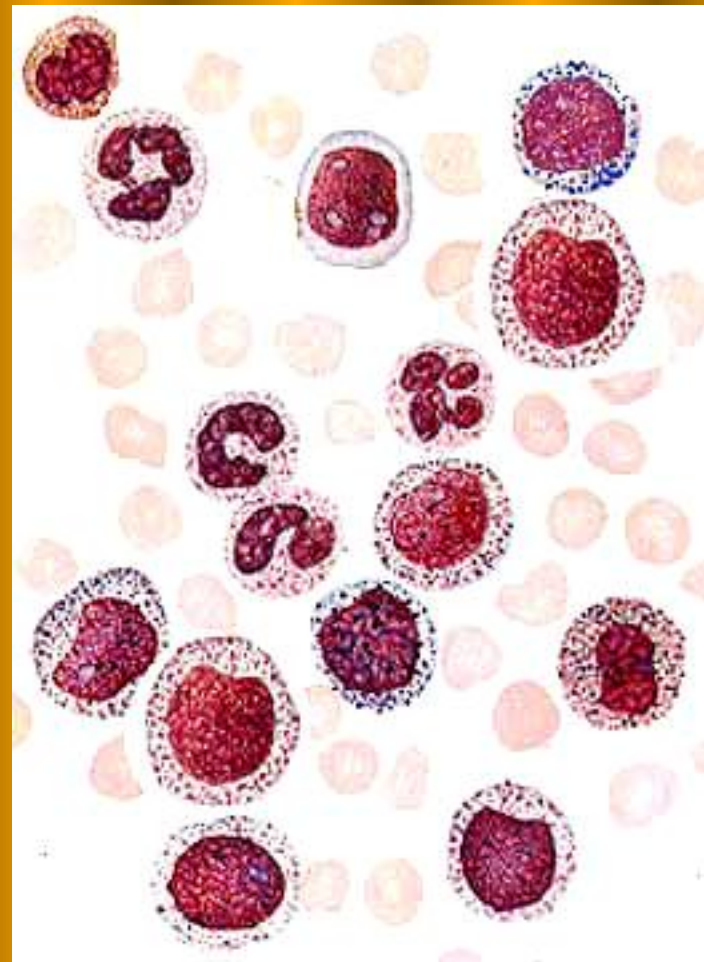
Б. Костный мозг при остром миелосклерозе. Резкое уменьшение количества костномозговой ткани, образование новой костной балки (отмечено стрелкой).



Хронический миелолейкоз (хронический миелоз). По И.А.Кассирскому и Г.А.Алексееву

Хронический миелоз встречается примерно в **25%** случаев всех лейкозов и наиболее часто поражает возраста от 30 до 60 лет. Этот вид лейкоза протекает обычно в выраженной лейкемической форме: число лейкоцитов в периферической крови может колебаться в пределах от 50 000 до 300 000 в единице объёма крови.

В мазке, как правило, отмечается полный «набор» клеток миелоидного ряда: от **миелобластов** до зрелых сегментоядерных лейкоцитов.



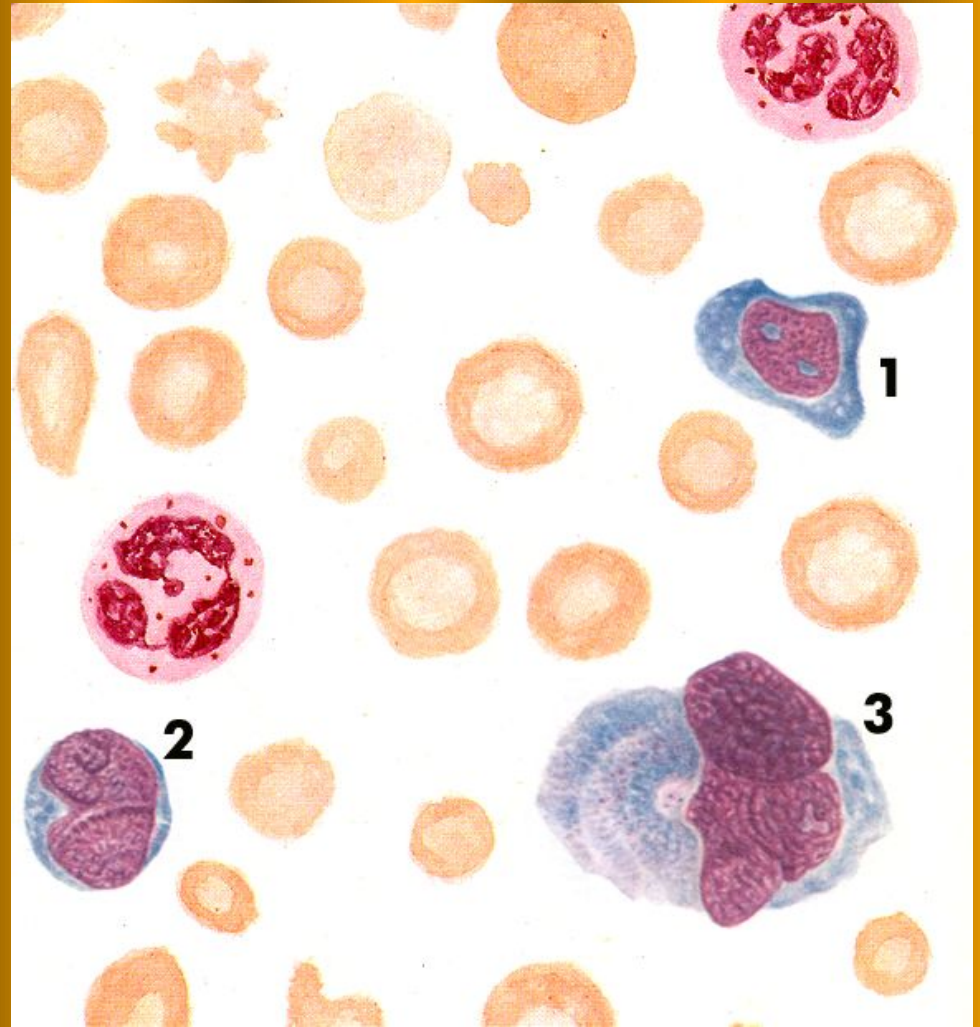
Polycetemia vera rubra (истинная красная полицетемия; болезнь Вакеза). По И.А.Кассирскому и Г.А.Алексееву.

При полицетемии (*polycetemia vera rubra* – истинная красная полицетемия) ведущим признаком является резкое возрастание количества **эритроцитов** – до 10 млн. в одном кубическом миллиметре. Столь же значительно повышается и показатель гематокрита, достигающий 90%. Количество лейкоцитов и тромбоцитов может быть нормальным, но чаще – повышенным: лейкоциты – до 20 000 и тромбоциты – до 1 млн. в кубическом миллиметре крови, а иногда – и значительно больше. При увеличении количества всех форменных элементов крови говорят о *панцитозе*. Вязкость крови является значительно возросшей.



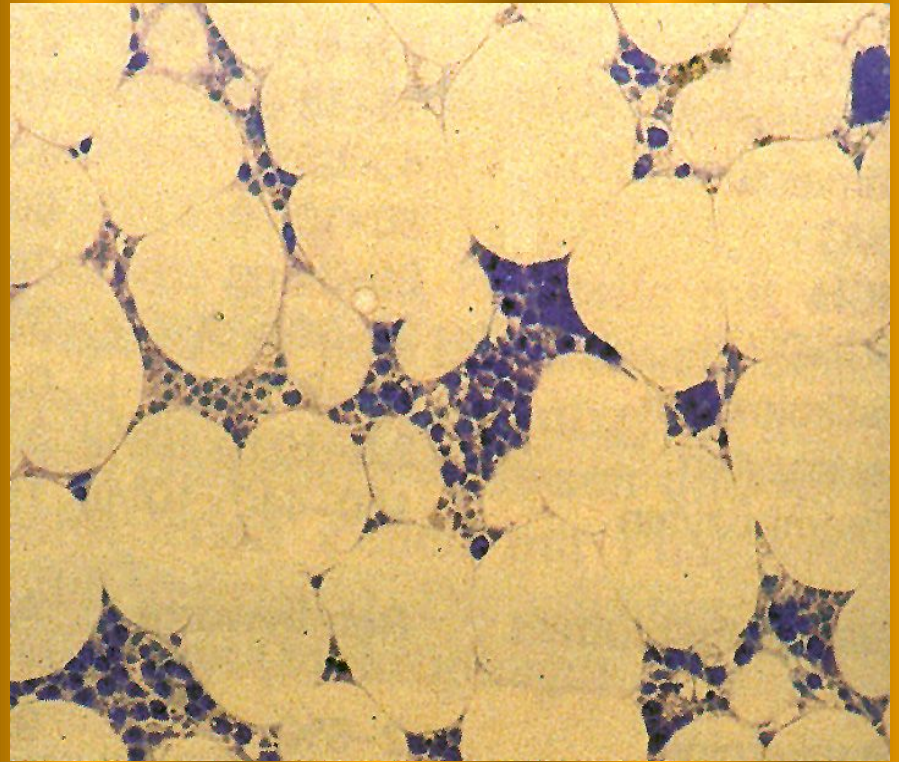
Тромбоцитемия (по И.А.Кассирскому)

Тромбоцитемия встречается крайне редко. При ней наблюдается сильнейшее возрастание количества **тромбоцитов** – до 5 млн. в единице объёма крови. В крови могут появляться мегакариобласты (1), промегакариоциты (2), мегакариоциты (3). Количество лейкоцитов является умеренно увеличенным; довольно часто развивается анемия. Костный мозг гиперплазирован.



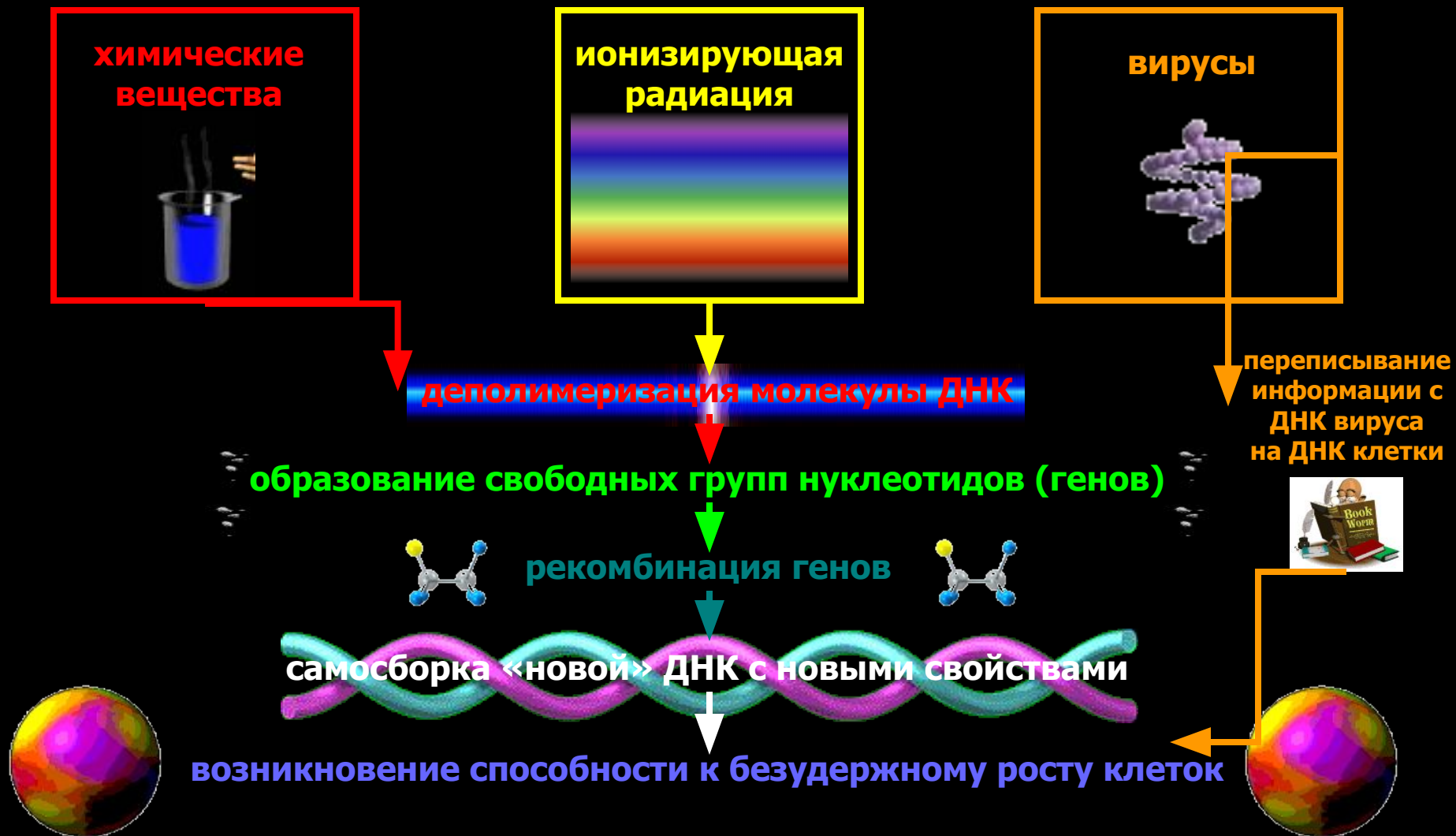
Остеомиелосклероз (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)

При остеомиелосклерозе (миелосклерозе с миелоидной метаплазией) вначале отмечается увеличение количества **лейкоцитов, тромбоцитов** и **эритроцитов**, а позднее — их значительное уменьшение. Отмечается развитие нормо- или гиперхромной анемии с выраженным анизо- и пойкилоцитозом. В мазке крови также отмечается различное количество мало дифференцированных предшественников эритро- и лейкопоэтических рядов. При патологоанатомическом исследовании в костном мозгу отмечается выраженный миелофиброз (что обуславливает в клинике «сухие пункции»), замещение костномозговой ткани жировой.



* Этиология и патогенез ЛЕЙКОЗОВ

этиологические факторы



Причины смерти **от лейкозов**



* Принципы патогенетической терапии лейкозов



**воздействия,
подавляющие
пролиферацию
клеток костного
мозга**

**витаминная
терапия
(витамин В12,
фолиевая
кислота)**

**трансплантация
костного мозга**

**вспомогатель-
ная терапия**

**рентгеновское
облучение**

цитостатики

**антианаболические
кортикоиды**

ЭФФЕКТ

**переливание
крови**

**купирование
инфекций**

**терапия
кровоточивости**

Критерии эффективности терапии лейкозов



2. Лейкемоидные реакции

* Что такое «лейкемоидные реакции»?

В гематологии выделяется особый тип патологических процессов, сходных по картине крови с лейкозами, но таковыми не являющимися. Они получили название *лейкемоидных реакций*.

Лейкемоидные (подобные лейкозам) реакции - это патологические реакции крови, сходные с лейкемическими (сублейкемическими) картинами крови (миелоидными или лимфатическими), но отличные от них по патогенезу.

Лейкемоидные реакции являются реактивными, в известной мере функциональными, состояниями кроветворного аппарата, возникающими в ответ на воздействие на организм какого-то повреждающего фактора (чаще всего инфекционного). Хотя у лейкемоидных реакций имеются черты сходства с лейкозами, однако, этиопатогенетической общности у этих двух процессов нет. *Лейкоз* - это самостоятельный патологический процесс, а *лейкемоидная реакция* - лишь симптом основного заболевания. *Лейкоз* - это неоплазия крови, *лейкемоидная реакция*, — фигурально выражаясь, “воспаление” крови.

Дифференциальная диагностика лейкемоидных реакций с лейкозами чрезвычайно важна, поскольку методы их терапии (лечение основного заболевания) принципиально отличается от лечения лейкозов (воздействие прежде всего на систему кроветворения).

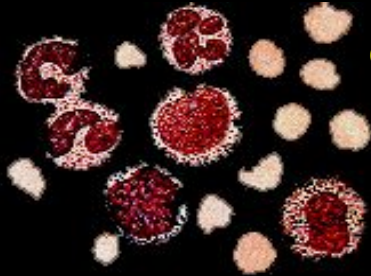
В течении лейкемоидных реакций выделяют три фазы: *выраженную лейкемоидную реакцию*; *фазу спада лейкемоидной реакции*; *фазу нормализации со следовыми реакциями*.

* Классификация лейкомоидных реакций

миелоидного типа

лейкемоидные
реакции

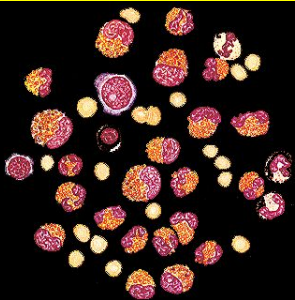
лимфатического и
моноцитарно-лимфа-
тического типа



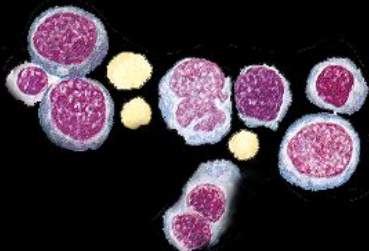
с картиной крови,
соответствующей
хроническому
миелолейкозу



монолимфатическая
реакция (болезнь
Филатова)



эозинофильного
типа



миелобластного
типа

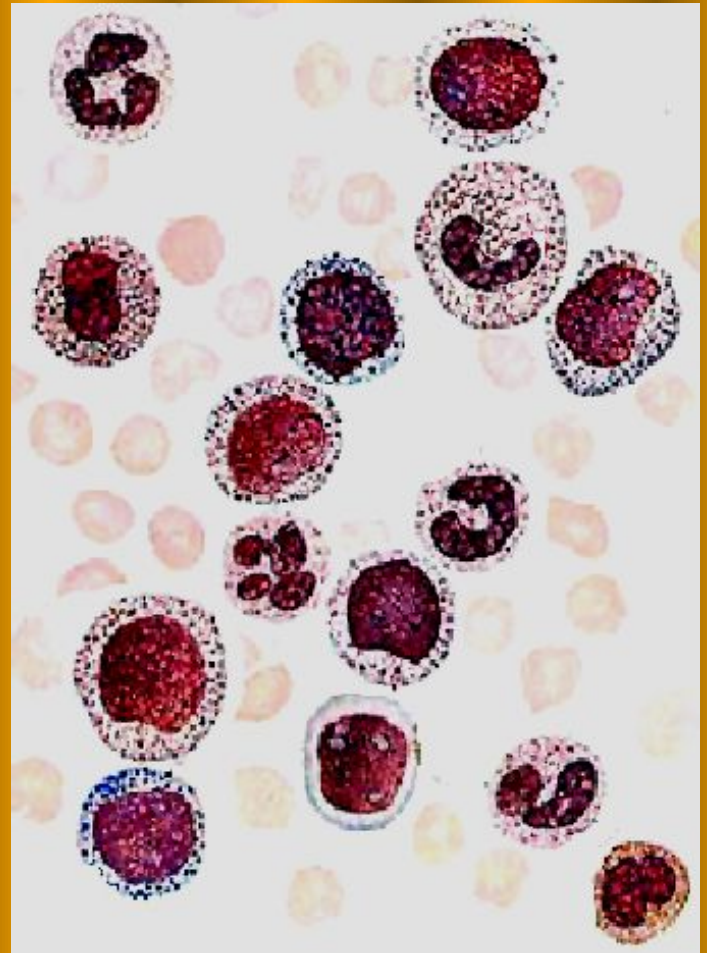
На схеме представлены наиболее часто встречающиеся лейкомоидные реакции, однако, имеются и другие их типы.

Лейкемоидная реакция с картиной крови, соответствующей хроническому миелолейкозу (По И. А.Кассирскому)

Лейкемоидные реакции, с картиной крови, соответствующей хроническому миелолейкозу, развиваются при:

- инфекциях: сепсисе, скарлатине, роже, гнойных процессах, дифтерии, крупозной пневмонии, туберкулезе, дизентерии, острой дистрофии печени при болезни Боткина и т.д.;
- воздействии ионизирующей радиации;
- шоке, травмах черепа;
- интоксикациях (угарным газом, при уремии);
- метастазах в костный мозг злокачественных опухолей;
- лимфогрануломатозе;
- при лечении кортикоидными гормонами.

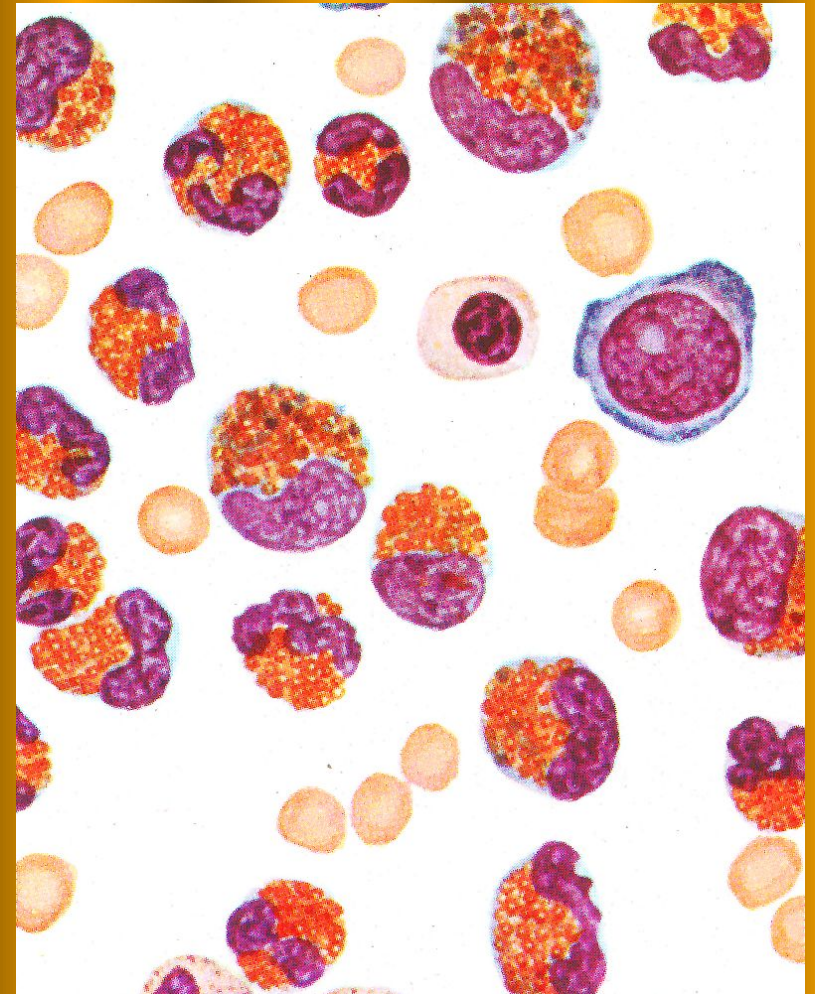
Картина крови при лейкемоидных реакциях этого типа напоминает таковую при хроническом миелолейкозе: отмечается умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево вплоть до промиелоцитов.



Лейкемоидные реакции эозинофильного типа (по И.А.Кассирскому)

Данные реакции развиваются в основном либо при аллергических процессах, либо при заболеваниях, которые имеют выраженный аллергический компонент. Гематологически лейкемоидные реакции эозинофильного типа характеризуются появлением в крови огромного количества **эозинофилов** (до 90% при лейкоцитозе около 100 000), как правило, при отсутствии эозинофильного сдвига влево. Нередко наблюдается гиперсегментация ядер эозинофилов.

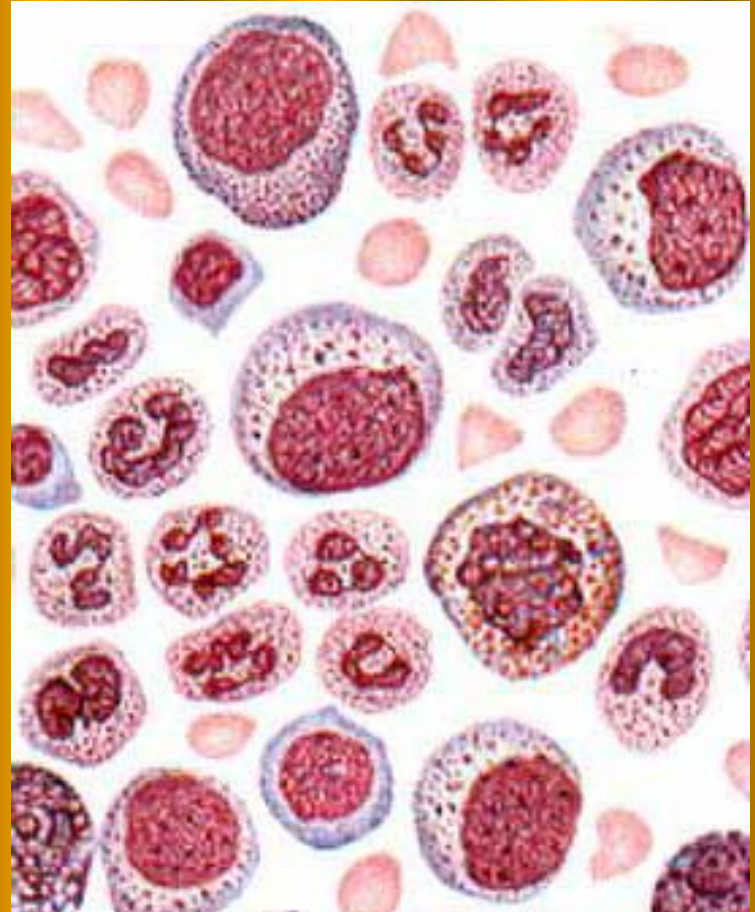
Препарат: мазок крови при эозинофильном коллагенозе.



Лейкемоидные реакции миелобластного типа (по И.А.Кассирскому)

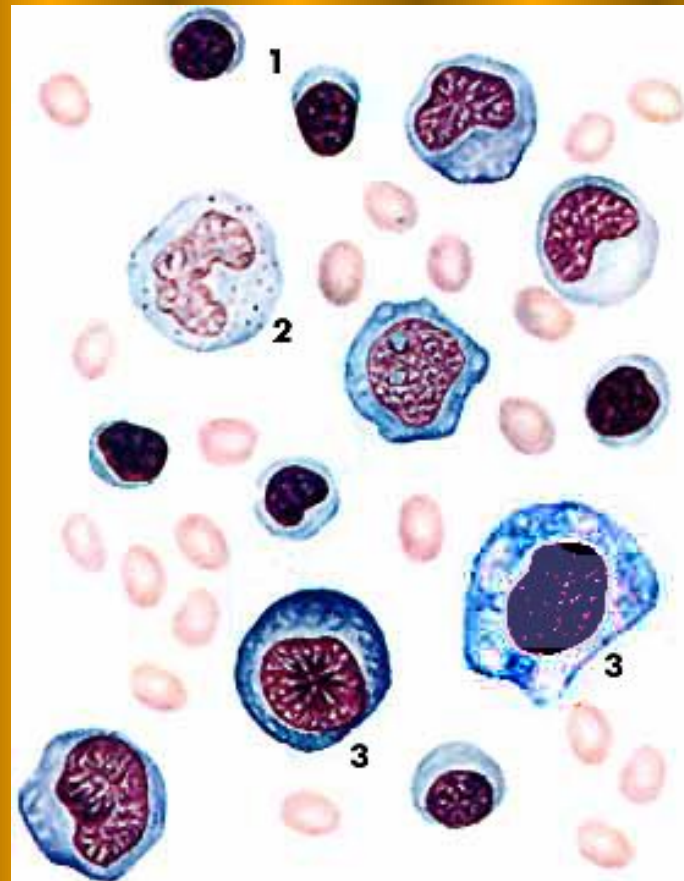
Это самый трудный для дифференциальной диагностики с лейкозами тип лейкемоидных реакций, поскольку при нем омоложение крови идет до миелобластов. Такие реакции развиваются при сепсисе, туберкулезе и метастазах злокачественных опухолей в костный мозг.

Препарат: картина крови при лейкемоидной реакции миелобластного типа. Омоложение крови вплоть до появления миелобластов.



Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова). По И.А.Кассирскому

Это заболевание впервые было описано в 1885 году отечественным педиатром *Н.Ф. Филатовым*. Для картины крови характерны следующие изменения: обилие лимфоцитов (50 - 70%) [1], высокое содержание моноцитов (10 - 12% в начале и до 40 - 50% в разгаре болезни) [2] и появление *лимфоидно – ретикуляр-ных клеток* (либо малых с небольшими веретенообразными отростками, оставшихся от синцитиальных связей клеток, либо более крупных, с ядром, характерным для моноцитов, и интенсивно базофильной протоплазмой) [3]. Отмечается умеренный лейкоцитоз, максимально достигающий в отдельных случаях 20 000 - 25 000. Анемии, как правило, не наблюдается, число тромбоцитов - обычно нормально, иногда снижается до 100 000 - 80 000, но критических цифр не достигает.



4. Геморрагические диатезы



Геморрагический диатез – собирательное понятие, объединяющее группу различных по своей природе заболеваний, отличительным признаком которых является кровоточивость, то есть временная или постоянная, приобретённая или врождённая склонность организма к повторным кровотечениям, которые наступают как самостоятельно, так и под влиянием незначительных травм.

Кровоточивость может быть основным симптомом самостоятельной нозологической формы, как, например, при гемофилии, или же осложнением какого-либо заболевания, как это бывает, в частности, при обтурационной желтухе, лейкозах, уремии, аллергических состояниях, инфекциях, авитаминозах, гормональных нарушениях (дизовариальная пурпура) и др.

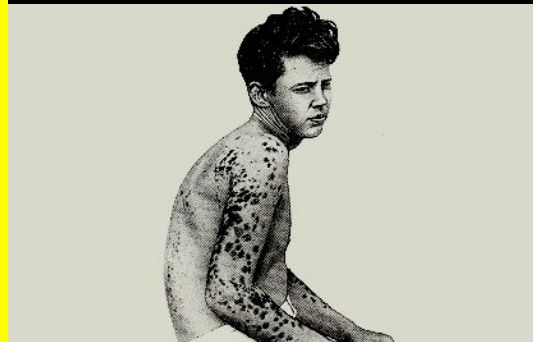
Классификация форм геморрагических диатезов

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Связанные с патологией свертывающей системы крови (например, гемофилия)



Связанные с патологией тромбоцитов (например, болезнь Верльгофа)

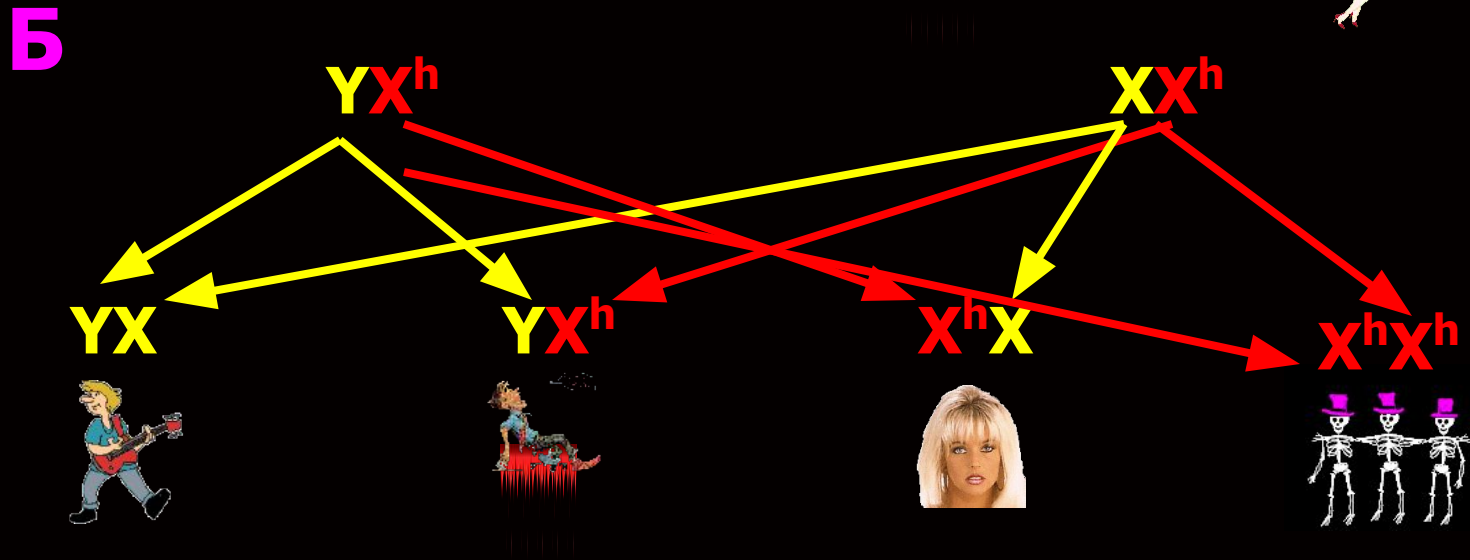
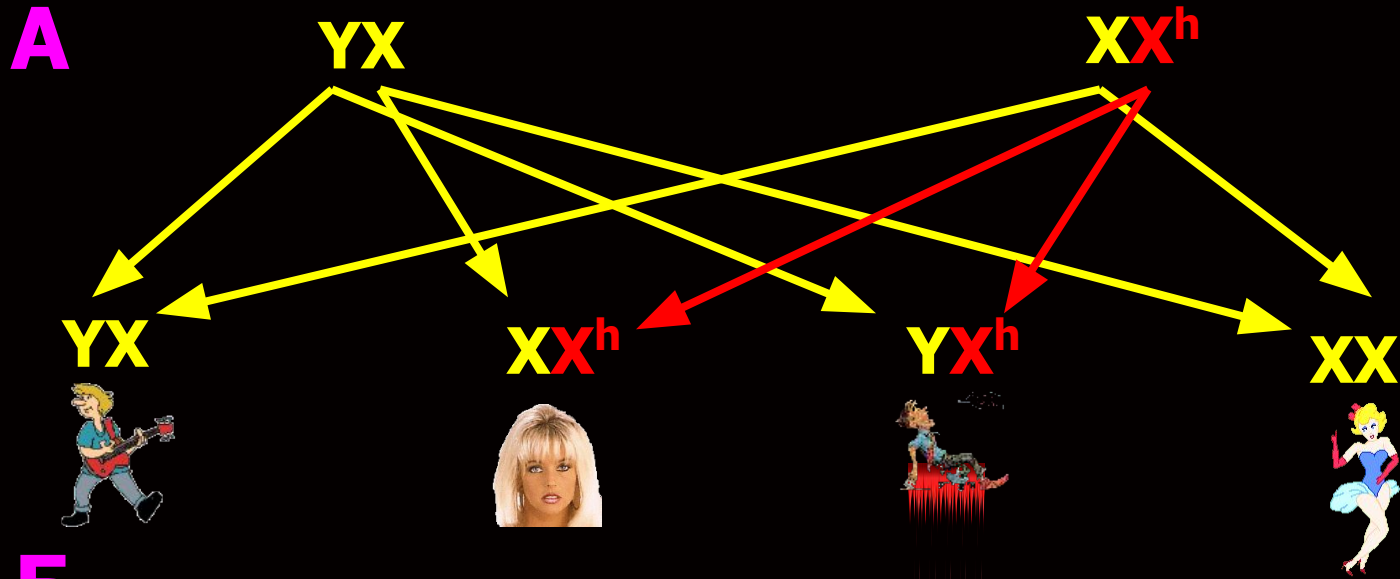


Связанные с патологией сосудистой стенки (например, болезнь Шенлейна-Геноха)



* Генетика гемофилии

(**А** – отец здоров, мать – носитель. **Б** – отец болен, мать – носитель)



ПРИЛОЖЕНИЕ

В заключение данной главы в целях удобства пользователя приводится схема кроветворения. с тем, чтобы обращаться к ней, не выходя из настоящей презентации.

* Схема кроветворения (1). Зрелые клетки крови

лимфоидный ряд

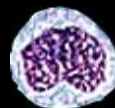


**В-лимфоцит
(большой)**



**Т-лимфоцит
(малый)**

миелоидный ряд



базофил



нейтрофил



эозинофил



МОНОЦИТ

эритроидный ряд



эритроцит

тромбоцитарный ряд



тромбоциты