

Содержание

| | |
|-------------------|---|
| Список сокращений | 4 |
| Введение | 6 |

1. Консерватизм и стабильность кроветворения 7

2. Общие сведения о функциях и компонентах крови 15

| | |
|------------------------|----|
| 2.1. Функции крови | 15 |
| 2.2. pH крови | 17 |
| 2.3. Компоненты крови | 18 |
| 2.4. Свертывание крови | 31 |

3. Морфофункциональная характеристика заболеваний системы крови 33

| | |
|-----------------------------------|----|
| 3.1. Анемии | 33 |
| 3.2. Острые лейкозы | 43 |
| 3.3. Миелодиспластический синдром | 54 |
| 3.4. Хронический миелолейкоз | 58 |
| 3.5. Истинная полицитемия | 59 |
| 3.6. Хронический лимфолейкоз | 61 |
| 3.7. Волосатоклеточный лейкоз | 61 |

4. Автоматизация гематологического анализа 63

| | |
|--|----|
| 4.1. Использование эритроцитарных показателей в дифференциальной диагностике анемий | 70 |
| 4.2. Возможности высокотехнологичных гематологических анализаторов | 77 |
| 4.3. Проточная цитофлуориметрия в гематологии | 78 |

| | |
|-------------------------|-----|
| Методическое приложение | 87 |
| Список литературы | 115 |

Общие сведения о функциях и компонентах крови

Кровь — жидкость, циркулирующая в кровеносной системе и переносящая газы и другие растворенные вещества, необходимые для метаболизма либо образующиеся в результате обменных процессов. Кровь состоит из плазмы (прозрачная жидкость бледно-желтого цвета) и взвешенных в ней клеточных элементов. Имеется три основных типа клеточных элементов крови: красные кровяные клетки (эритроциты), белые кровяные клетки (лейкоциты) и кровяные пластинки (тромбоциты).

Красный цвет крови определяется наличием в эритроцитах красного пигмента гемоглобина. В артериях, по которым кровь, поступившая в сердце из легких, переносится к тканям организма, гемоглобин насыщен кислородом и окрашен в ярко-красный цвет; в венах, по которым кровь притекает от тканей к сердцу, гемоглобин практически лишен кислорода и темнее по цвету.

Кровь — довольно вязкая жидкость, причем вязкость ее определяется содержанием эритроцитов и растворенных белков. От вязкости крови в значительной мере зависит скорость, с которой кровь протекает через артерии (полупругие структуры), и кровяное давление. Текучесть крови определяется также ее плотностью и характером движения различных типов клеток. Лейкоциты, например, движутся поодиночке, в непосредственной близости к стенкам кровеносных сосудов; эритроциты могут перемещаться как по отдельности, так и группами напоподобие уложенных в стопку монет, создавая аксиальный, т. е. концентрирующийся в центре сосуда, поток.

Объем крови взрослого мужчины составляет примерно 75 мл на килограмм массы тела; у взрослой женщины этот показатель равен примерно 66 мл. Соответственно общий объем крови у взрослого мужчины — в среднем около 5 л; более $\frac{1}{2}$ объема составляет плазма, а остальная часть приходится в основном на эритроциты.

2.1. Функции крови

Примитивные многоклеточные организмы (губки, актинии, медузы) живут в море, и «кровью» для них является морская вода. Вода омывает их со всех сторон и свободно проникает в ткани, доставляя питательные вещества и унося

продукты метаболизма. Высшие организмы не могут обеспечить свою жизнедеятельность таким простым способом. Их тело состоит из миллиардов клеток, многие из которых объединены в ткани, составляющие сложные органы и органнне системы. У рыб, например, хотя они и живут в воде, не все клетки находятся настолько близко к поверхности тела, чтобы вода обеспечивала эффективную доставку питательных веществ и удаление конечных продуктов метаболизма. Еще сложнее дело обстоит с наземными животными, вовсе не омываемыми водой. Ясно, что у них должна была возникнуть собственная жидкая ткань внутренней среды — кровь, а также распределительная система (сердце, артерии, вены и сеть капилляров), обеспечивающая кровоснабжение каждой клетки. Функции крови значительно сложнее, чем просто транспорт питательных веществ и отходов метаболизма. С кровью переносятся также гормоны, контролирующие множество жизненно важных процессов; кровь регулирует температуру тела и защищает организм от повреждений и инфекций в любой его части.

Транспортная функция. С кровью и кровоснабжением тесно связаны практически все процессы, имеющие отношение к пищеварению и дыханию — двум функциям организма, без которых жизнь невозможна. Связь с дыханием выражается в том, что кровь обеспечивает газообмен в легких и транспорт соответствующих газов: кислород — от легких в ткани, диоксид углерода (углекислый газ) — от тканей к легким. Транспорт питательных веществ начинается от капилляров тонкого кишечника; здесь кровь захватывает их из пищеварительного тракта и переносит во все органы и ткани, начиная с печени, где происходит модификация питательных веществ (глюкозы, аминокислот, жирных кислот), причем клетки печени регулируют их уровень в крови в зависимости от потребностей организма (тканевого метаболизма). Переход транспортируемых веществ из крови в ткани осуществляется в тканевых капиллярах; одновременно в кровь из тканей поступают конечные продукты, которые далее выводятся через почки с мочой (например, мочеви́на и мочева́я кислота).

Кровь переносит также продукты секреции эндокринных желез — гормоны — и тем самым обеспечивает связь между различными органами и координацию их деятельности.

Регуляция температуры тела. Кровь играет ключевую роль в поддержании постоянной температуры тела у гомойотермных, или теплокровных, организмов. Температура человеческого тела в нормальном состоянии колеблется в очень узком интервале — около 37 °С. Выделение и поглощение тепла различными участками тела должны быть сбалансированы, что достигается переносом тепла с помощью крови. Центр температурной регуляции располагается в гипоталамусе — отделе промежуточного мозга. Этот центр, обладая высокой чувствительностью к небольшим изменениям температуры проходящей через него крови, регулирует те физиологические процессы, при которых выделяется или поглощается тепло. Один из механизмов состоит в регуляции тепловых потерь через кожу посредством изменения диаметра кожных

Венозная кровь из-за растворенного в ней диоксида углерода (CO_2) несколько закислена: CO_2 , образующийся в ходе метаболических процессов, при растворении в крови реагирует с водой (H_2O), образуя угольную кислоту (H_2CO_3).

Поддержание pH крови на постоянном уровне, т. е. кислотно-основного баланса, исключительно важно. Так, если pH заметно падает, в тканях снижается активность ферментов, что опасно для организма. Изменение pH крови, выходящее за рамки интервала 6,8–7,7, несовместимо с жизнью. Поддержанию этого показателя на постоянном уровне способствуют, в частности, почки, поскольку они по мере надобности выводят из организма кислоты или мочевины (которая дает щелочную реакцию). С другой стороны, pH поддерживается благодаря присутствию в плазме определенных белков и электролитов, обладающих буферным свойством (т. е. способностью нейтрализовать некоторый избыток кислоты или щелочи).

2.3. Компоненты крови

Рассмотрим более подробно состав плазмы и клеточных элементов крови.

Плазма. После отделения взвешенных в крови клеточных элементов остается водный раствор сложного состава, называемый плазмой. Как правило, плазма представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость, желтоватый цвет которой определяется присутствием в ней небольшого количества желчного пигмента и других окрашенных органических веществ. Однако после потребления жирной пищи в кровь попадает множество капелек жира (хиломикронов), в результате чего плазма становится мутной и маслянистой.

Плазма участвует во многих процессах жизнедеятельности организма. Она переносит клетки крови, питательные вещества и продукты метаболизма и служит связующим звеном между всеми экстраваскулярными (т. е. находящимися вне кровеносных сосудов) жидкостями; последние включают, в частности, межклеточную жидкость, и через нее осуществляется связь с клетками и их содержимым. Таким образом плазма контактирует с почками, печенью и другими органами и тем самым поддерживает постоянство внутренней среды организма, т. е. гомеостаз.

Основные компоненты плазмы и их концентрации приведены в табл. 3. Среди растворенных в плазме веществ — низкомолекулярные органические соединения (мочевина, мочевая кислота, аминокислоты и т. д.); большие и очень сложные по структуре молекулы белков; частично ионизированные неорганические соли. К числу наиболее важных катионов (положительно заряженных ионов) относятся катионы натрия (Na^+), калия (K^+), кальция (Ca^{2+}) и магния (Mg^{2+}); к числу важнейших анионов (отрицательно заряженных ионов) — хлорид-анионы (Cl^-), бикарбонат (HCO_3^-) и фосфат (HPO_4^{2-} или H_2PO_4^-). Основные белковые компоненты плазмы — альбумин, глобулины и фибриноген.

Таблица 3. Компоненты плазмы

| Компонент | Содержание, мг/100 мл |
|---|-----------------------|
| Натрий | 310–340 |
| Калий | 14–20 |
| Кальций | 9–11 |
| Фосфор | 3–4,5 |
| Хлорид-ионы | 350–375 |
| Глюкоза | 60–100 |
| Мочевина | 10–20 |
| Мочевая кислота | 3–6 |
| Холестерин | 150–280 |
| Белки плазмы | 6000–8000 |
| Альбумин | 3500–4500 |
| Глобулин | 1500–3000 |
| Фибриноген | 200–600 |
| Диоксид углерода (объем в миллилитрах, с поправкой на температуру и давление, в расчете на 100 мл плазмы) | 55–65 |

Белки плазмы. Из всех белков в наибольшей концентрации в плазме присутствует альбумин, синтезируемый в печени. Он необходим для поддержания осмотического равновесия, обеспечивающего нормальное распределение жидкости между кровеносными сосудами и экстраваскулярным пространством.

При голодании или недостаточном поступлении белков с пищей содержание альбумина в плазме падает, что может привести к повышенному накоплению воды в тканях (отек). Это состояние, связанное с белковой недостаточностью, называется «голодным отеком».

В плазме присутствуют глобулины нескольких типов, или классов, важнейшие из которых обозначаются греческими буквами α (альфа), β (бета) и γ (гамма), а соответствующие белки — α_1 , α_2 , β , γ_1 и γ_2 . После разделения глобулинов (методом электрофореза) антитела обнаруживаются лишь во фракциях γ_1 , γ_2 и β . Хотя антитела часто называют гамма-глобулинами, тот факт, что некоторые из них присутствуют и в β -фракции, обусловил введение термина «иммуноглобулин». В α - и β -фракциях содержится множество различных белков, обеспечивающих транспорт в крови железа, витамина B_{12} , стероидов и других гормонов. В эту же группу белков входят и факторы коагуляции, которые наряду с фибриногеном участвуют в процессе свертывания крови.

и кислой субстанции, характерной для цитоплазмы незрелых клеточных элементов эритроидного ряда. Полихроматофилия наблюдается при интенсивном выходе в периферическую кровь молодых форм эритроцитов.

Изменение формы эритроцитов

Пойкилоцитоз (рис. 6) — появление в крови измененных форм эритроцитов разного размера. Встречаются вытянутые, каплеобразные, грушевидные, звездчатые, отростчатые и другие формы. Эти изменения характерны для анемий, обусловленных глубокими нарушениями пролиферации и дифференцировки клеток системы эритрона, имеют место при тяжелых железодефицитных, гемолитической, апластической анемиях, гемоглобинопатиях, анемическом синдроме при миело-пролиферативных заболеваниях, злокачественных опухолях и др. К пойкилоцитам можно отнести и описанные выше шизоциты. Среди пойкилоцитов эритроциты с несколькими или множественными выростами цитоплазмы обозначают как **эхиноциты**. Эти формы встречаются при уремии, тромбоцитопенической пурпуре, калиевой недостаточности, дефиците пируваткиназы, при злокачественных опухолях, лекарственной болезни, как преходящее явление после трансфузий крови и кровезаменителей.

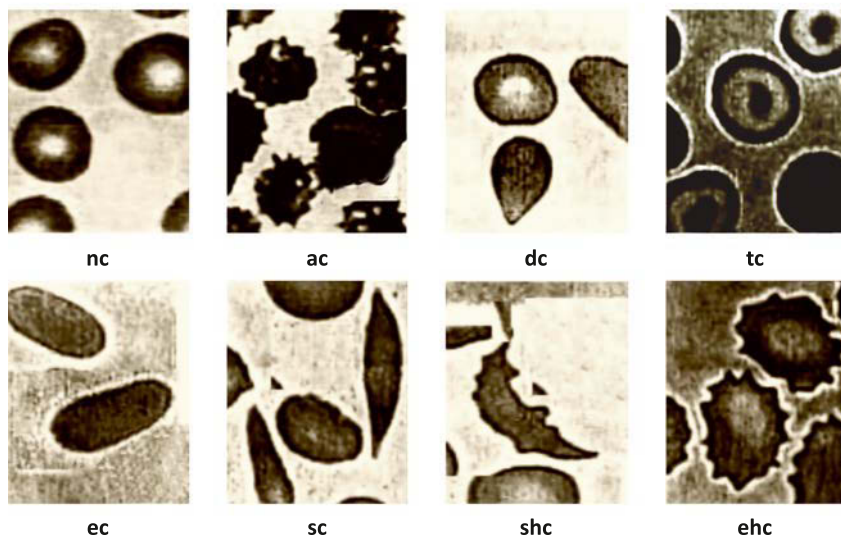


Рис. 6. Пойкилоцитоз — изменение формы эритроцитов:

nc — нормальный дискоцит; *ac* — акантоцит (эритроцит с одинаковыми шипами); *dc* — дакриоцит (каплевидный эритроцит); *tc* — мишеневидный эритроцит; *ec* — овалоцит (эллиптоцит); *sc* — серповидный эритроцит; *shc* — шизоцит (фрагменты эритроцитов); *ehc* — эхиноцит с разными шипами

Эритроциты с зазубренной поверхностью — **акантоциты**, клетки с пониженной стойкостью к механическим воздействиям (механоциты), встречаются при нарушениях жирового обмена, поражении печени при алкогольном отравлении, состоянии после脾эктомии.

Стоматоциты — эритроциты с односторонней вогнутостью, встречаются при заболеваниях, сопровождающихся повышенным гемолизом: наследственный сфероцитоз, иммунные формы гемолитической анемии, после трансфузий, фрагментационный гемолиз при нарушениях сосудистой стенки различного генеза (микроангиопатии, злокачественные опухоли, коагулопатии, септическое состояние, лекарственная болезнь и др.).

Овалоциты (рис. 7) — эритроциты овальной формы, характерны для наследственного овалоцитоза (эллиптоцитоза), встречаются при талассемии, мегалобластной анемии, тяжелых формах ЖДА.

Дрепаноциты (рис. 8) — серповидные эритроциты, выявляются при гемоглобинопатиях. Серповидная форма эритроцитов появляется при снижении содержания кислорода в крови.



Рис. 7. Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, при котором эритроциты приобретают овальную форму

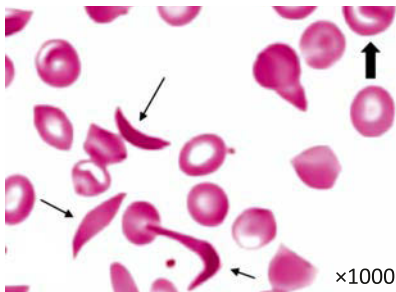


Рис. 8. Серповидность эритроцитов (*тонкие стрелки*) в мазках периферической крови при гемоглобине S как следствие способности нестабильного HbS образовывать связанные с мембраной клетки преципитаты. Дополнительно к серповидным эритроцитам видны мишеневидные клетки (*жирная стрелка*)

Включения в эритроцитах

Ретикулофиламентозная субстанция выявляется в молодых формах эритроцитов при суправитальном окрашивании основными красителями, представляет собой остатки агрегаций рибосом и митохондрий (см. рис. 9). По Гейльмейеру различают пять групп ретикулоцитов в соответствии со степенью их созревания:

0 группа — ядросодержащие эритроидные клетки с густой ретикулоцитарной сетью вокруг пикнотического ядра;

I группа — эритроциты с густой шарообразной ретикулоцитарной сетью в центре клетки;

При L2 ОЛЛ бласты более гетерогенные, ядро со значительной долей гетерохроматина. В цитоплазме клеток определяется до 15 довольно крупных митохондрий, сравнительно развитый комплекс Гольджи.

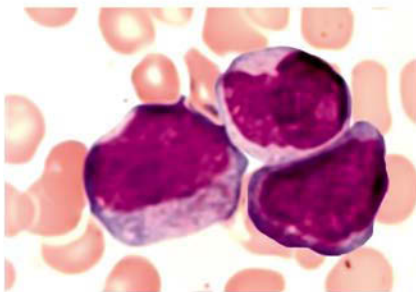
L3 вариант ОЛЛ характеризуется присутствием в бластах гораздо чаще ультраструктурных аномалий. Это, прежде всего, наличие множественных выпячиваний ядерной мембраны с образованием карманов, изолированных участков ядер и крупных митохондрий в цитоплазме.

Показано, что при различных вариантах ОЛЛ морфологические параметры, активность ферментов и содержание ШИК-положительного материала могут существенно меняться. Так, в процессе опухолевой прогрессии клон мелких клеток L1 может смениться на более крупные L2. Считается, что высокое содержание КФ в бластных клетках является тестом злокачественности при ОЛЛ и плохим прогностическим признаком.

Острые миелобластные лейкозы

В основе развития многообразных форм острых миелобластных лейкозов (ОМЛ) (рис. 20) или нелимфобластных лейкозов лежит злокачественная трансформация миелоидных клеток-предшественниц.

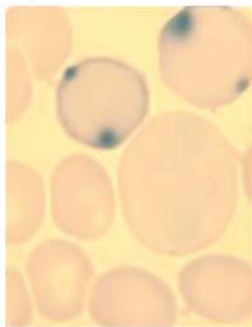
МОРФОЛОГИЯ



ЦИТОХИМИЯ



Миелопероксидаза



Неспецифическая
(α -NE) эстераза



Полисахариды

Рис. 20. Острый миелобластный лейкоз

3.6. Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой опухоль лимфатической ткани (рис. 26). Субстрат опухоли преимущественно составляют аномальные лимфоциты. Болезнь характеризуется лимфоцитозом, лимфоцитарной инфильтрацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов, селезенки, печени. Лимфоцитоз в крови постепенно нарастает; 80–90 % лимфоцитов в крови, как правило, наблюдаются при почти тотальном замещении клеток костного мозга лимфоцитами. Известно, что В-клеточный лейкоз — это болезнь накопления опухолевых клеток, т. е. увеличение объема патологической популяции лимфоидных клеток происходит не за счет их активной пролиферации, а в результате блокировки процесса созревания на промежуточной стадии развития В-клеток (на антигензависимом этапе дифференцировки). Патологические лимфоидные клетки при В-ХЛЛ, как известно, находятся преимущественно в G_0 -фазе клеточного цикла. Распространение лимфатической ткани в костном мозге может годами не угнетать продукцию нормальных клеток. При высоком лимфоцитозе у больных ХЛЛ нередко отмечается появление в периферической крови единичных пролимфоцитов, реже — единичных лимфобластов.

Картина крови характеризуется различной степенью лейкоцитоза, глубокой нейтропенией, анемией. Лейкемические лимфоциты имеют большие круглые или бобовидные ядра, хроматин грубый, в цитоплазме нередко видны азурофильные гранулы, более крупные, чем гранулы обычных лимфоцитов. Цитохимически в этих клетках выявляется высокая активность КФ — в 90 % клеток и β -глюкуронидазы, расположенных в цитоплазме локально.

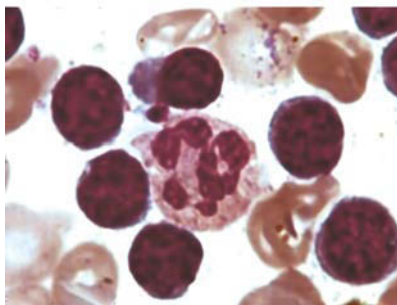


Рис. 26. Периферическая кровь больного хроническим лимфолейкозом

3.7. Волосатоклеточный лейкоз

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — редкая и необычная форма В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Отличительными признаками ВКЛ являются спленомегалия, миелофиброз, панцитопения, наличие в периферической крови и костном мозге лейкемических клеток с «волосатыми отростками» (см. рис. 27).

При исследовании периферической крови более чем у 50 % больных отмечается панцитопения. Анемия обычно нормоцитарная, нормохромная. В 70 % случаев наблюдается тромбоцитопения и лейкопения. У всех больных