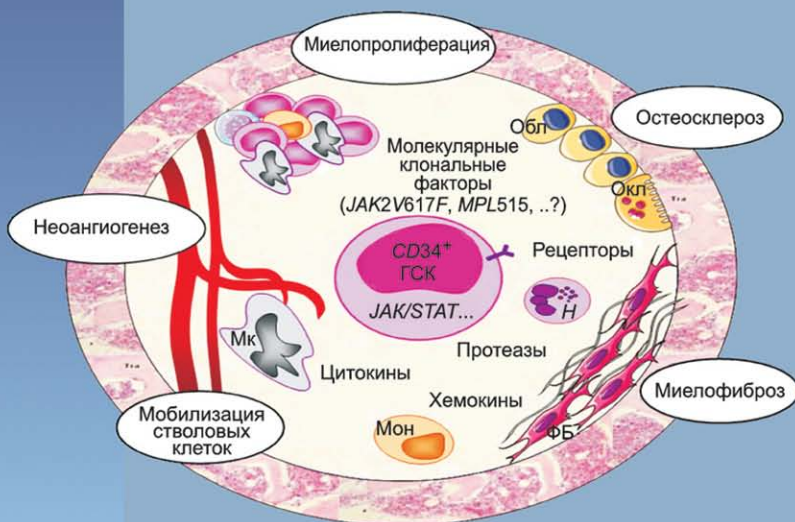


**ВУЗ**

студентам  
учреждений  
высшего  
образования

А.Т. Фиясь И.Р. Ерш

# ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ



А.Т. Фиясь И.Р. Ерш

# ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ

Допущено

Министерством образования Республики Беларусь  
в качестве учебного пособия  
для студентов учреждений высшего образования  
по специальности «Лечебное дело»



Минск  
«Вышэйшая школа»  
2013

УДК 616.15(075.8)

ББК 54.11я73

Ф68

Рецензенты: заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования» доктор медицинских наук, профессор *Л.А.Смирнова*; заведующий кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» доктор медицинских наук, профессор *В.И. Козловский*

*Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства*

### **Фиясь, А. Т.**

Ф68 Основы клинической гематологии: учеб. пособие / А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш. – Минск : Выш. шк., 2013. – 271 с. [8] л. цв. вкл. : ил. ISBN 978-985-06-2203-7.

Излагаются современные данные о генетике, этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении анемий, болезней системы гемостаза и гемобластозов. Приводятся основные алгоритмы диагностики и подробные протоколы лечения больных важнейшими нозологическими формами системных заболеваний органов кроветворения с учетом особенностей терапии в разных возрастных группах.

Для студентов учреждений высшего образования, а также может быть использовано в практической работе врачами-интернами и клиническими ординаторами.

УДК 616.15(075.8)

ББК 54.11я73

ISBN 978-985-06-2203-7

© Фиясь А.Т., Ерш И.Р., 2013

© Оформление. УП «Издательство “Вышэйшая школа”», 2013

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В практической деятельности врачу любой специальности приходится встречаться с пациентами, страдающими системной патологией органов кроветворения. Поэтому знание исходного состояния органов кроветворения и возможных реакций на ряд повреждающих факторов необходимо не только врачам-гематологам, но в полной мере и врачам других специальностей.

С гематологическими проблемами в первую очередь сталкиваются в своей повседневной практике участковые врачи-терапевты, невропатологи, хирурги, педиатры, инфекционисты. Часто эти заболевания выступают под «маской» различных нозологических форм, и прежде чем пациенты начинают лечение непосредственно у врача-гематолога, они нередко длительное время наблюдаются у других специалистов. Это происходит как в силу того, что заболевания органов кроветворения встречаются сравнительно не часто, так и в связи с недостаточной осведомленностью врачей общей практики по поводу того, какова же клиническая картина большинства нозологических форм данной патологии. Таким образом, пациенты теряют столь драгоценное для них время, болезнь прогрессирует; а не профессионально назначаемая терапия способна приводить к активизации процесса, особенно в случае начальных стадий гемобластозов.

В настоящее время с учетом тенденции к росту заболеваемости, изменения характера течения патологии, стертости симптоматики, постоянного внедрения новых препаратов и протоколов терапии возникла необходимость более углубленного изучения студентами на V–VI курсах медицинских учреждений высшего образования основ системной патологии органов кроветворения и всего спектра их клинических проявлений, клинико-лабораторной диагностики.

Авторы выражают глубокую благодарность коллективу кафедры клинической гематологии и трансфузиологии ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (заведующий кафедрой доктор медицинских наук, профессор Л.А. Смирнова; профессор кафедры доктор медицинских наук В.А. Змачинский; доцент кафедры кандидат медицинских наук Д.Г. Цвирко; ассистент кафедры Ю.А. Борознина), а также заведующему кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» доктору медицинских наук, профессору В.И. Козловскому за огромную работу, которая была проведена ими по рецензированию учебного пособия «Основы клинической гематологии».

## ВВЕДЕНИЕ

Предположить системную патологию органов кроветворения можно при наличии патологических изменений в анализе крови, при выявлении лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, геморрагического и гипертермического синдромов. Однако для уточнения природы данной патологии, установления диагноза и назначения лечения необходимо выполнение значительного объема дополнительного обследования с участием врача-гематолога.

Нормативными документами\* предусмотрен объем диагностических мероприятий и медицинской помощи пациентам с подозрением на заболевания органов кроветворения, в том числе и на догоспитальном этапе, в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения.

Выделены следующие уровни оказания медицинской помощи:

♦ при оказании амбулаторно-поликлинической медицинской помощи – гематологический кабинет районного, областного или республиканского уровня;

♦ оказании стационарной медицинской помощи – специализированные гематологические отделения городских или областных больниц;

♦ проведении курсов высокодозной полихимиотерапии, дообследования с помощью высокотехнологичных методов, трансплантации костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток периферической крови – Республиканский центр трансплантологии и клеточных биотехнологий.

Определен объем обязательных и дополнительных (по показаниям) диагностических и лечебных мероприятий на каждом этапе лечения применительно к определенной нозологической форме.

На первых двух уровнях проводится общеклиническое обследование, включающее общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов, биохимическое исследование крови, рентгенологическое обследование и УЗИ, гемостазиограмму с количественным определением факторов свертывающей и антисвертывающей систем, ионограмму, выполнение тестов на наличие гемолиза, определение наличия антиэритроцитарных антител и уровня свободного гемоглобина в крови и моче, миелограмму, трепанобиопсию, цитохимическое исследование и иммунофенотипирование клеток костного мозга (КМ), иммуногистохимическое исследование биопсийного материала.

---

\* Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения больных» № 274 от 19.05.2005 г., приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении показаний и госпитализации пациентов в организации здравоохранения» № 865 от 09.09.2009 г.

В Республиканском центре трансплантологии и клеточных биотехнологий выполняются: цитогенетическое исследование клеток крови и (или) КМ; полимеразная цепная реакция (ПЦР) клеток КМ с целью выявления генных мутаций; ПЦР клеток КМ и периферической крови для определения наличия вирусов гепатитов, герпеса, Эпштейн – Барра, цитомегаловируса и аспергиллезной инфекции; а также определение фенотипа эритроцитов донора и реципиента по различным антигенным системам.

При изучении системной патологии органов гемопоэза и лимфатической системы методически целесообразно выделить четыре основных раздела:

I. «Анемии»;

II. «Система гемостаза»;

III. «Реактивные изменения лейкопоэза»;

IV. «Гемобластозы».

## ОСНОВЫ ГЕМОПОЭЗА

Для оптимального понимания патогенеза системной патологии органов кроветворения необходимо ознакомиться с основами *гемопоэза*, под которым понимают продукцию, развитие, дифференцировку и созревание всех клеток крови. Органы гемопоэза подразделяют:

◆ *на центральные:*

- КМ – содержит пул родоначальных стволовых клеток, который служит источником для продукции всех гемопоэтических клеток. В нем происходят пролиферация и созревание элементов миелопоэза и начальные стадии дифференцировки *B*-лимфоцитов;
- тимус, где созревают *T*-лимфоциты;

◆ *периферические:*

- селезенка, где дозревают различные клетки крови, в том числе ретикулоциты и *B*-лимфоциты;
- лимфатические узлы;
- мукозоассоциированная лимфоидная (*MALT*) ткань;
- периферическая кровь, содержащая гемопоэтические стволовые клетки и иммунологически компетентный пул *B*- и *T*-лимфоцитов.

Часть ранних предшественников гемопоэза остаются рассеянными в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС), преимущественно в печени и селезенке, и способны к пролиферации и образованию экстрамедуллярных очагов кроветворения в течение всей жизни человека. В ситуациях с уменьшением нормального гемопоэтического потенциала КМ (инфильтрация КМ лейкоэмическими клетками, метастазы опухолей) эти органы могут функционировать как органы гемопоэза.

Гемопоэз у плода проходит три этапа:

◆ *внеэмбриональный* (3–5 недель) – в желточном мешке из клеток мезенхимы образуются первичные сосуды и первичные эритробласты;

◆ *эмбриональный* (5–12 недель) – появление очагов кроветворения на 6-й неделе в печени, на 12-й неделе – в селезенке. На эмбриональной стадии (до трех месяцев) синтезируются гемоглобины *GowerI* ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ), *Hv GowerII* ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ), *Hv Portland* ( $\zeta_2\delta_2$ );

◆ *фетальный* (12–40 недель) – кроветворение в печени прекращается к моменту рождения, гемопоэз в селезенке завершается к 24-й неделе. Ранние предшественники гемопоэза мигрируют из печени и заселяют строму КМ. Формирование КМ как центрального органа кроветворения начинается с 16-й недели беременности, и окончательный состав крови плода формируется к 26-й неделе. В процессе развития плода происходит замена мегалобластного типа кроветворения на нормобластный с переключением синтеза цепей гемоглобина.

Как установлено в последнее десятилетие [1], истинными родоначальными клетками гемопоэза являются эмбриональные *полипотентные стволовые клетки* (ПСК), которые закладываются в желточном мешке в период формирования плода. ПСК не имеют признаков линейной дифференцировки и способны образовывать клоны клеток всех гемопоэтических линий. ПСК обеспечивают две главные потребности системы гемопоэза: постоянство исходного пула и уход из него части клеток в созревающую фракцию. В КМ человека в день продуцируется  $2 \cdot 10^{11}$  клеток, что обеспечивается 5% ПСК, находящимися в митотическом цикле. В целом пул ПСК составляет около 0,01% всех ядродержащих клеток КМ. Индукцию пролиферации ПСК осуществляет в основном система микроокружения, а также ряд ростовых факторов, вырабатываемых стромальными клетками [2]. Индукция дифференцировки всех предшественников клеточных линий осуществляется ростовыми факторами, специфическими для каждой линии.

Благодаря фундаментальным работам гематологов, иммунологов и радиобиологов создана модель кроветворения (цветн. вкл., рис. 1, 2) [3]. Модель гемопоэза предполагает выделение на первом этапе дифференцировки ПСК клеток-предшественников миелоидной и лимфоидной линий, пути развития которых расходятся. Клетки миелоидной линии пролиферируют и дифференцируются в КМ до зрелых форм. Клетки лимфопоэза разделяются на *B*-, *T*- и *NK* (натуральные киллеры)-линии. Ранние *B*-предшественники проходят ряд этапов развития в КМ, в том числе антигеннезависимую стадию дифференцировки. Затем они попадают в кровь, и далее – в лимфатические узлы, где после контакта с антигеном в зародышевых центрах проходят антигензависимую стадию дифференцировки. В итоге формируется пул зрелых *B*-лимфоцитов и плазматических клеток, способных синтезировать и продуцировать иммуноглобулины (*Ig*) разных классов, т.е. участвовать в регуляции и осуществлении гуморального ответа иммунной системы.

*T*-лимфоидные предшественники после миграции в тимус проходят антигеннезависимую стадию дифференцировки, а затем в тимусзависимых зонах периферических органов иммунной системы – антигензависимую стадию дифференцировки. *T*-лимфоидные клетки не синтезируют и не секретируют *Ig*. Они обладают способностью продуцировать цитокины, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку других клеток, а также принимают участие в клеточном иммунном ответе.

*NK*-клетки имеют независимую линию дифференцировки и отвечают за спонтанную клеточную цитотоксичность.



## РАЗДЕЛ I. АНЕМИИ

**Анемия** – клинико-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением общего количества гемоглобина (*Hb*), чаще всего – уменьшением его содержания в единице объема крови (ниже 130,0 г/л для мужчин и ниже 120,0 г/л для женщин). В большинстве случаев наблюдается также снижение содержания эритроцитов в единице объема крови (ниже  $4,0 \cdot 10^{12}/л$  у мужчин и ниже  $3,5 \cdot 10^{12}/л$  у женщин) и снижение гематокрита. Анемии могут развиваться при наличии патологии системы кроветворения: апластическая анемия – при патологии стволовых клеток, анемия при остром лейкозе. Но чаще всего анемии являются вторичными при других заболеваниях: острая кровопотеря вследствие травмы, хроническая кровопотеря, неадекватное питание, хронические аутоиммунные заболевания, хронические инфекции и т.д. Снижение уровня *Hb* часто обуславливает изменения других параметров эритроцитов: наблюдаются гипохромия и микроцитоз при железодефицитной анемии и талассемии, макроцитоз при дефиците витамина  $B_{12}$ .

Нормы некоторых гематологических показателей согласно критериям ВОЗ у практически здоровых лиц мужского и женского пола в возрасте 15–60 лет представлены в табл. 1 [2].

Таблица 1. Показатели крови в норме

Показатель	Мужчины	Женщины
Гемоглобин	130,0–170,0 г/л	120,0–160,0 г/л
Эритроциты	$4,10–5,50 \cdot 10^{12}/л$	$3,60–5,00 \cdot 10^{12}/л$
Гематокрит	0,40–0,50	0,35–0,45
<i>MCV</i>	81,0–96,0 фл	83,0–96 фл
<i>MCH</i>	27,0–33,0 пг	26,0–32 пг
<i>MCHC</i>	330,0–360,0 г/л	320,0–360,0 г/л
Лейкоциты	$4,0–9,0 \cdot 10^9/л$	$4,0–9,0 \cdot 10^9/л$
Тромбоциты	$150,0–400,0 \cdot 10^9/л$	$150,0–400,0 \cdot 10^9/л$

Схема синтеза гемоглобина представлена на рис. 1.

С 12-й недели фетального периода начинает синтезироваться *HbF* ( $\alpha_2\gamma_2$ ), который к моменту рождения является основным типом *Hb*. Между 3-м и 6-м месяцами после рождения прекращается синтез  $\gamma$ -цепей, что приводит к нарастанию количества *HbA* ( $\alpha_2\beta_2$ ), составляющего 95–98% от общего количества *Hb* у взрослых. Кроме *HbA*, у взрослых в норме *HbA<sub>2</sub>* ( $\alpha_2\delta_2$ ) составляет 1–3% и *HbF* – менее 1%.

Синтезируется три типа *Hb*: эмбриональный, фетальный и *Hb* взрослого человека. Синтез цепей глобина контролируется генами,

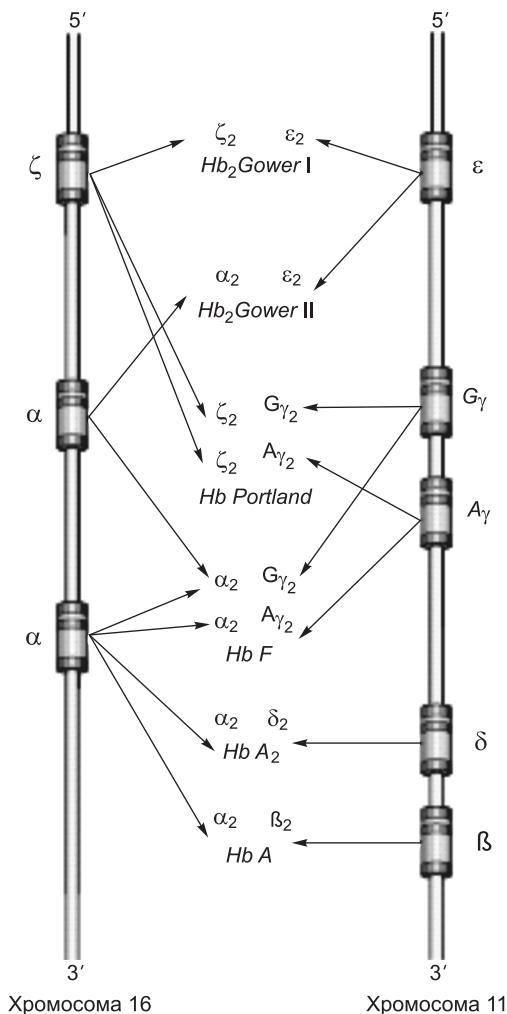


Рис. 1. Схема синтеза гемоглобина (В. Ciesla, 2007)

расположенными на хромосоме Хр11, на каждой из которых находится по одному гену, ответственному за синтез  $\epsilon$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей, и по два гена для синтеза  $\gamma$ -цепей; на каждой Хр16 находится по два гена для продукции  $\alpha$ -цепей и по одному гену для продукции  $\zeta$ -цепей. Каждая молекула гема состоит из четырех гемовых колец с атомом железа в центре и двух пар цепей глوبيна. Синтез *Hb* начинается на стадии

полихроматофильного нормобласта, причем 65% *Hb* синтезируется до потери ядра и 35% *Hb* – на стадии ретикулоцита. В норме *Hb* занимает менее 50% объема эритроцита.

Кроме нормального *Hb* существуют три физиологически аномальные: метгемоглобин, карбоксигемоглобин и сульфгемоглобин. Они чаще всего возникают в результате воздействия токсических веществ, медикаментов. Иногда аномальные *Hb* возникают вследствие наличия врожденных дефектов.

*Метгемоглобин* содержит окисленное трехвалентное железо, которое не способно связывать кислород. Его образование способны вызывать препараты анилина, противомаларийные лекарства. Уровень *карбоксигемоглобина* повышен у курильщиков и рабочих некоторых промышленных производств. Являясь дериватом *Hb*, карбоксигемоглобин обладает в 200 раз большим сродством к окиси углерода (СО), чем к кислороду. *Сульфгемоглобин* образуется при воздействии сульфаниламидов или сульфосодержащих препаратов. Его аффинитет к кислороду в 100 раз ниже, чем у нормального *Hb*, в связи с чем он токсичен в очень малых концентрациях.

*Патогенетическая классификация анемий* [4]:

I. Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические):

- ◆ острая постгеморрагическая анемия;
- ◆ хроническая постгеморрагическая анемия.

II. Анемии вследствие нарушения образования эритроцитов и гемоглобина:

- ◆ железодефицитная анемия;
- ◆ мегалобластные анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК;
- ◆ гипопластическая (апластическая) анемия.

III. Анемии вследствие усиленного кроворазрушения (гемолитические):

1. Наследственные:

◆ связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов (наследственный сфероцитоз, овалоцитоз, акантоцитоз);

◆ связанные с дефицитом ферментов в эритроцитах (ферментопатии);

◆ связанные с нарушением синтеза гемоглобина (серповидноклеточная анемия, гемоглобинозы, талассемия);

2. Приобретенные:

◆ связанные с дефектом мембраны эритроцитов (пароксизмальная ночная гемоглобинурия);

◆ связанные с внеэритроцитарной патологией.

3. Иммунные гемолитические.

4. Обусловленные механическим разрушением эритроцитов (микроангиопатические).

5. Обусловленные токсическим повреждением эритроцитов.

IV. Анемии смешанного генеза.

По объему эритроцитов выделяют три типа анемий:

- ◆ нормоцитарная ( $MCV$  (*mean corpuscular volume*) – средний объем эритроцита 81–99 фемтолитров (фл), диаметр эритроцитов 7,2–7,5 мкм);
- ◆ макроцитарная ( $MCV > 100$  фл; диаметр эритроцитов  $> 8$  мкм);
- ◆ микроцитарная анемия ( $MCV < 80$  фл; диаметр эритроцитов  $< 6,5$  мкм).

*Классификация анемий в зависимости от способности КМ к регенерации:*

- ◆ регенераторная форма (с достаточной функцией КМ) – ретикулоцитов  $> 1\%$ ;
- ◆ гипорегенераторная (с пониженной регенераторной функцией КМ) – ретикулоцитов  $< 1\%$ ;
- ◆ апластическая (с резким угнетением процессов эритропоэза) – ретикулоцитов  $< 0,2\%$ .

Об эритропоэтической функции КМ судят по содержанию в периферической крови ретикулоцитов (в норме – 0,5%–1,2%). Этот показатель повышен при гемолитических и постгеморрагических анемиях, при восстановлении кроветворения после курсов химиотерапии, при некоторых неопластических заболеваниях. Снижение количества ретикулоцитов характерно для состояний, при которых повышен апоптоз эритроидных клеток – апластической анемии, миелодиспластическом синдроме (МДС).

Особо важным в гематологической практике является оценка морфологии клеток в мазке периферической крови. Необходимо учитывать величину и форму эритроцитов, их гипер- или гипохромию, наличие включений (тельца Жолли, кольца Кебота, тельца Гейнца и пр.), наличие незрелых форм эритроцитов – нормобластов, патологию ядер клеток-предшественников. В комплексной оценке важную роль играют возможные изменения клеток других ростков кроветворения – лейкоцитов и тромбоцитов.

Для морфологической характеристики анемий рекомендовано *применение индексов эритроцитов*:

- ◆ диаметр эритроцита. Диаметр нормального эритроцита 7,2–7,5 мкм (нормоцит), эритроцит с диаметром менее 6,5 мкм – микроцит, более 8 мкм – макроцит;
- ◆ средний объем эритроцита ( $MCV$ ). Нормоцитами следует считать эритроциты, имеющие объем 80–100 фл, макроцитами – больше 100 фл, микроцитами – меньше 80 фл.

$$MCV = \frac{\text{гематокрит}}{\text{количество эритроцитов}} \cdot 100;$$

♦ среднее содержание  $Hb$  в одном эритроците ( $MCH$  – *mean corpuscular hemoglobin*). Нормохромные эритроциты имеют содержание  $Hb$  26–34 пикограмм (пг), гипохромные – ниже 26 пг, гиперхромные – выше 34 пг.

$$MCV = \frac{\text{гемоглобин}}{\text{количество эритроцитов}} \cdot 100;$$

♦ средняя концентрация  $Hb$  в эритроците ( $MCHC$  – *mean corpuscular hemoglobin concentration*). Показатель отражает степень насыщения эритроцитов гемоглобином. Нормохромными являются эритроциты при  $MCHC$  310–370 г/л, гипохромными – ниже 310 г/л, гиперхромными – выше 370 г/л.

$$MCHC = \frac{\text{гемоглобин}}{\text{гематокрит}} \cdot 10;$$

♦ широта распределения эритроцитов по объему ( $RDW$  – *red cell distribution width*). Нормальная величина стандартного отклонения объема эритроцитов составляет 11,5–14,5%. По этому показателю оценивают степень анизоцитоза.

В зависимости от концентрации  $Hb$  анемии подразделяют по степени тяжести:

- ♦ легкой степени тяжести ( $Hb$  90,0–119,0 г/л);
- ♦ средней степени тяжести ( $Hb$  70,0 – <90,0 г/л);
- ♦ тяжелой степени ( $Hb$  менее 70 г/л).

## Острая постгеморрагическая анемия

**Острая постгеморрагическая анемия** представляет собой клинико-гематологический симптомокомплекс, возникший в результате любой большой острой кровопотери, внутренней или наружной. Острая кровопотеря развивается вследствие следующих причин: травма, перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, разрыв аневризмы и др. Особое значение в патогенезе развития ее последствий имеет *синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания* (ДВС-синдром).

При острой кровопотере (до 30% циркулирующей крови) определяется стойкое снижение артериального давления (АД), «запустевание» периферических вен, снижение диуреза, вплоть до анурии. Показатели

уровня *Hb* и гематокрита (*Ht*) при острой массивной кровопотере не являются достоверными и не отражают ее тяжесть, поскольку их снижение отмечается лишь спустя 2–3 ч. В организме при этом развиваются следующие патологические явления:

- ◆ гиповолемия с развитием гипоксии и гипоксемии;
- ◆ органная гипоперфузия с развитием метаболического ацидоза;
- ◆ активация вторичного гемостаза с развитием ДВС-синдрома, блокадой микроциркуляции вследствие микротромбирования и полиорганной недостаточности; отмечается снижение количества тромбоцитов, повышенное потребление плазменных факторов свертывания (коагулопатия потребления).

В порядке компенсации развиваются следующие явления:

- ◆ гемодилюция вследствие поступления жидкости из интерстициального пространства в кровотоки; при восполнении объема циркулирующей крови через несколько часов развивается снижение концентрации эритроцитов в единице объема крови;
- ◆ резкое снижение мышечной активности с уменьшением количества функционирующих капилляров;
- ◆ перераспределение органного кровотока с развитием централизации кровообращения (доставкой кислорода в первую очередь обеспечиваются сердце, головной мозг, почки).

**ЛЕЧЕНИЕ.** При этом варианте анемии необходимо неотложное хирургическое лечение: остановка кровотечения, восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК), предупреждение или лечение шока. Для восполнения ОЦК необходимы трансфузии альбумина и солевых растворов. Нежелательно в/венное введение растворов глюкозы вследствие ее быстрого метаболизма и выхода воды из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Синтетические коллоидные растворы неприменимы у пациентов с сочетанной недостаточностью сосудистотромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, при тромбоцитопении с проявлениями геморрагического диатеза и при наличии ингибиторов к факторам свертывания. Молекулы коллоида снижают активность фактора VIII (фVIII) и образуют комплексы с фибрином и плазмином, способствуя активации фибринолиза. Декстраны образуют пленку на поверхности тромбоцитов, препятствуя их адгезии и агрегации. В таких случаях показаны трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) и альбумина. Изолированное введение солевых растворов нецелесообразно в связи с быстрым их выходом в ткани, развитием отеочного синдрома с усилением кровоточивости вследствие ухудшения местного гемостаза в тканях. Показания для гемотрансфузий должны рассматриваться индивидуально. Трансфузии эритромаcсы производятся при уровне *Hb* ниже 80,0 г/л одновременно с переливанием соле-

вых растворов. Пациентам, адаптированным к низкому уровню *Hb*, трансфузии эритромаcсы производятся при более низком его уровне. Пациенты с острой кровопотерей при наличии сердечно-сосудистой патологии нуждаются в трансфузиях эритромаcсы при уровне *Hb* 90,0–100,0 г/л. При кровопотере в родах у женщин первоcтепенное значение принадлежит трансфузиям СЗП, тромбоцитарного концентрата; трансфузии эритромаcсы – только по жизненным показаниям. В дальнейшем рекомендуется терапия препаратами железа до восстановления нормальных показателей *Hb* и уровня cывороточного железа.

## Железодефицитная анемия

**Железодефицитная анемия** (ЖДА) представляет собой клинико-гематологический симптомокомплекс, который развивается при недостаточном снабжении КМ железом. Вне зависимости от причины дефицит железа приводит как к снижению продукции эритроцитов, так и к пониженному содержанию в них *Hb*, и является наиболее частой причиной развития анемии у детей и взрослых, причем у женщин ЖДА встречаются чаще, чем у мужчин.

Различают две стадии дефицита железа:

- ◆ латентный дефицит железа;
- ◆ железодефицитная анемия.

Дефицит железа в организме развивается в результате следующих причин:

- ◆ хроническая кровопотеря;
- ◆ снижение поступления железа в организм с пищей;
- ◆ увеличение потребности организма в железе;
- ◆ нарушение абсорбции железа в ЖКТ;
- ◆ нарушение транспорта железа.

ЖДА развивается, в первую очередь, у лиц, нуждающихся в повышенном потреблении железа:

- ◆ у беременных – при наличии менометроррагий;
- ◆ у детей – при быстром росте и высокой физической нагрузке;
- ◆ при вскармливании детей коровьим (низкое содержание железа) или козьим (наличие белка, связывающего железо) молоком;
- ◆ у взрослых – при наличии хронической кровопотери из ЖКТ или урогенитального тракта.

К другим причинам относятся диета, бедная железом, нарушение абсорбции железа при резекции верхних отделов тонкого кишечника, внутрисосудистый гемолиз [5].

Всасывание железа происходит в 12-перстной кишке и проксимальных отделах тонкой кишки. Адекватная диета должна содержать до

20 мг/сут железа, из которого всасывается 1–2 мг. По-разному всасывается железо, входящее в состав гема, и трехвалентное железо. Гемовое железо всасывается более интенсивно. В кишечнике под воздействием кишечных ферментов *Hb* распадается на гем и глобин. Гемовый комплекс всасывается в энтероцит целиком, в виде интактного металлопорфирина, и под воздействием фермента гемоксидазы распадается на билирубин, окись углерода (СО) и ионизированное двухвалентное железо.

Трехвалентное железо стабилизируется желудочным соком и в комплексе с муцином попадает в 12-перстную кишку, где восстанавливается в двухвалентное железо под воздействием фермента цитохром-*b* – дуоденальной ферриредуктазы. Проникновение в энтероцит осуществляется с помощью белка ДМТ1, транспортера двухвалентных металлов. Далее феррокинетика одинакова как для гемового железа, так и для поступившего в организм трехвалентного железа. С помощью белка ферропортина1 двухвалентное железо переносится в плазму, где оно переводится в трехвалентную форму под воздействием белка гестина – ферроксидазы, и связывается с трансферрином. В норме концентрация трансферрина в плазме составляет около 2,5 мг/мл, что позволяет связывать 250–400 мкг железа на 100 мл плазмы, так называемая *общая железосвязывающая способность сыворотки* (ОЖСС). В норме трансферрин насыщен железом примерно лишь на 20–25%. Выявлены три представителя класса трансферринов – сывороточный трансферрин (сТф), лактоферрин (Лф), меланотрансферрин (мТф). Сывороточный трансферрин переносит ионы железа к тканям. Одна молекула сТф присоединяет два иона трехвалентного железа. В зависимости от насыщения ионами железа сТф может находиться в нескольких изоформах (апотрансферрин, моно- и двухжелезистый трансферрин). Реакция связывания железа осуществляется апотрансферрином. Этот комплекс называется голотрансферрин. На мембранах эритрокарицитов и ретикулоцитов голотрансферрин соединяется с рецепторами трансферрина, после чего начинается процесс эндоцитоза – проникновение железа внутрь эритрокариоцита с помощью белка клатрина. Под воздействием специальной ферментной системы (протоновой аденозинтрифосфатазы или протонового насоса) железо освобождается из комплекса с трансферрином и снова переходит в двухвалентную форму. После проникновения в клетку с помощью ДМТ1 двухвалентное железо попадает в митохондрии, где образуется гем из протопорфирина и железа [6, 7] (цветн. вкл., рис. 3).

Лактоферрин прочно связывается с ионами железа, выполняет роль железосвязывающего белка, функционирующего в условиях пониженного *pH*, характерного для содержимого желудка и очагов воспаления. Возможность Лф связываться практически со всеми клетками без уча-



ствия специфического рецептора способствует предотвращению в клетках свободнорадикальных повреждений при микробной инвазии. Меланотрасферрин может связывать только один ион железа. Он менее эффективно передает железо клетке путем адсорбционного пиноцитоза.

Часть железа после попадания в эритроцит соединяется с апоферритином, образуя ферритин (водорастворимый комплекс гидроокиси трехвалентного железа ( $\text{Fe}(\text{OH})_3$ ) и белка апоферритина). В основном он откладывается в печени и мышцах в виде запасов железа. Его молекула может содержать до 4500 ионов железа. Ферритин поступает в кровотоки путем секреции его клетками печени и РЭС, а также при их гибели. Количество циркулирующего в крови ферритина соответствует тканевым запасам железа. Ферритин необходим также для функционирования рецептора колониестимулирующего фактора (КСФ); он способен передавать ионы железа митохондриям. Другим белком запасов железа является гемосидерин – водонерастворимый, частично денатурированный и частично депротенинизированный ферритин, который откладывается в макрофагах КМ, селезенки, в купферовских клетках печени [5, 6]. Ионы железа могут присутствовать в крови в комплексе с другими белками (альбумином) либо с небелковыми низкомолекулярными соединениями (цитратом, фосфатами и др.). Эти комплексы способны формировать свободные радикалы и оказывать токсическое действие.

Известен также низкомолекулярный внутриклеточный транзитный пул железа (ТПЖ), который состоит из комплексов ионов железа с аминокислотами, сахарами, рибофлавином. Он является внутриклеточным депо и быстрым источником ионов железа для непосредственной их утилизации, к тому же выступает в качестве сенсора для белков-регуляторов обмена железа. ТПЖ может также запускать реакции, приводящие к образованию свободных радикалов, окисляющих лизосомальную мембрану [6].

Основным источником железа для человека являются пищевые продукты животного происхождения, которые содержат железо в гемовой форме. Железо растительной пищи, содержащей злаки, богатые фитиновой кислотой и фосфором, малодоступно для усвоения организмом. Из риса всасывается 1%, из кукурузы, фасоли – 3, из сои – 7, из фруктов – 3, из телятины – 22, из рыбы – 11, из яиц – 3% железа. Железо печени всасывается меньше, чем из мяса, поскольку оно там находится в виде ферритина и гемосидерина.

В организме человека массой 70 кг имеется 4,5–5,0 г железа. В состав *Hb* входит 2,0 г железа у мужчин и 1,6 г – у женщин. Остальное количество железа содержится:

♦ в запасах функционально активного железа – 1000 мг (27%), из них 300 мг находится в КМ;

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений</b> . . . . .	3
<b>Предисловие</b> . . . . .	8
<b>Введение</b> . . . . .	9
<b>Основы гемопоэза</b> . . . . .	11
<b>РАЗДЕЛ I. АНЕМИИ</b> . . . . .	13
Острая постгеморрагическая анемия . . . . .	17
Железодефицитная анемия. . . . .	19
Анемии при хронических заболеваниях . . . . .	25
Анемии при несбалансированном питании . . . . .	27
Анемии при заболеваниях печени . . . . .	27
Анемия беременных . . . . .	28
Анемии при заболеваниях почек . . . . .	29
Анемия при эндокринных заболеваниях . . . . .	30
Сидеробластные анемии. . . . .	30
Макроцитарные анемии . . . . .	33
Апластические анемии . . . . .	39
Анемия Даймонд – Блекфена . . . . .	43
Анемия Фанкони . . . . .	46
Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга . . . . .	46
Гемолитические анемии . . . . .	48
Гемоглобинопатии. . . . .	55
Приобретенные гемолитические анемии . . . . .	62
<b>РАЗДЕЛ II. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА</b> . . . . .	70
Патология сосудистого гемостаза . . . . .	72
Патология тромбоцитарного гемостаза . . . . .	74
Наследственные тромбоцитопатии . . . . .	86
Приобретенные тромбоцитопатии . . . . .	88
Наследственная патология коагуляционного гемостаза . . . . .	90
Приобретенные нарушения коагуляции . . . . .	105
<b>РАЗДЕЛ III. РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОПОЭЗА</b> . . . . .	117
Медикаментозно обусловленная нейтропения (агранулоцитоз) . . . . .	120
Дифференциальная диагностика эозинофилий . . . . .	121
Патология системы фагоцитирующих макрофагов . . . . .	126
Реактивные изменения лимфопоэза . . . . .	127
Экстранодальная лимфоидная гиперплазия . . . . .	131
Реактивные изменения селезенки . . . . .	132

<b>РАЗДЕЛ IV. ГЕМОБЛАСТОЗЫ</b> . . . . .	134
Генетика гемобластозов . . . . .	134
Механизмы запрограммированной клеточной гибели. Апоптоз . . . . .	136
Острые лейкозы. . . . .	141
Этапы и принципы лечения острых лейкозов . . . . .	153
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ОЛ . . . . .	164
Хронические миелопролиферативные новообразования . . . . .	166
Хронические лимфопролиферативные заболевания . . . . .	204
Неходжкинские лимфомы . . . . .	204
<i>B</i> -клеточные лимфомы высокой степени злокачественности. . . . .	209
<i>T</i> -клеточные лимфомы высокой степени злокачественности. . . . .	213
Периферические <i>T</i> -клеточные лимфомы . . . . .	214
Ангиоиммуобластная лимфома . . . . .	214
<i>B</i> -клеточные лимфомы низкой степени злокачественности. . . . .	215
<i>T</i> -клеточный хронический лимфолейкоз . . . . .	230
Моноклональные гаммапатии . . . . .	231
<b>Приложения</b> . . . . .	249
<b>Вопросы для тестирования по гематологии</b> . . . . .	253
<b>Литература</b> . . . . .	262

Учебное издание

**Фиясь** Александр Тимофеевич  
**Ерш** Иван Романович

## **ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ**

Учебное пособие

Редактор *Ю.А. Мисюль*  
Художественный редактор *В.А. Ярошевич*  
Технический редактор *Н.А. Лебедевич*  
Корректор *Т.В. Кульнис*  
Компьютерная верстка *Ю.Н. Трусевич*

Подписано в печать 19.02.2013. Формат 60 × 84/16. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».  
Офсетная печать. Усл. печ. л. 15,8 + 0,47 (цв.вкл.). Уч.-изд. л. 17,63 + 0,47 (цв.вкл.).  
Тираж 700 экз. Заказ 78.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”»  
ЛИ № 02330/ 0494062 от 03.02.2009. Пр. Победителей, 11, 220048, Минск.  
e-mail: [market@vshph.com](mailto:market@vshph.com) <http://vshph.com>

Открытое акционерное общество «Полиграфкомбинат имени Я. Коласа».  
ЛП № 02330/0150496 от 11.03.2009. Ул. Корженевского, 20, 220024, Минск.